

EXHIBIT A

"Rainer Bellinghausen 24.05.2002 15:48

Dear Dr. Bramer-Weger,

Enclosed hereto the patent application draft as well as the invention disclosure record etc and the most important cited third party patents, as discussed and with the kind petition for fast handling. (The enclosed information should be already existent at your end from the mail of Mr. Obendorf and me dated 11.4.02).

(...)

To avoid further delay, please start working on the patent application draft in parallel.

With kindest regards ..."

(...)

<Files>

I, Dr. Stephan Michael Meier, a citizen of Germany and fluent in both English and German language, hereby declare that the foregoing translation was made by me to my best knowledge


Dr. Stephan Michael Meier
Leverkusen, 2010-08-30

Elmar
Bramer-Weger
[REDACTED]
25.08.2010 15:37

An Stephan Michael
Meier [REDACTED]
Kopie
Blindkopie

Thema WG: Nachricht von Herrn Bellinghausen vom 24.5.2002;
CO2-Patent LeA 36130

Sehr geehrter Herr Meier,

anbei die alte Nachricht von Herrn Bellinghausen mit Anlagen zu Ihrer Kenntnisnahme.

Mit freundlichen Grüßen / Best Regards

Bayer MaterialScience AG
i.V. Elmar Bramer-Weger

Anlage/Enclosure

European Patent Attorney
Senior Patent Counsel
Bayer MaterialScience AG
BMS-LP-PL
Leverkusen, Q 18
Phone: +49 [REDACTED]
Fax: +49 [REDACTED]
E-mail: [REDACTED]
Web: <http://www.bayernmaterialsience.com>

Vorstand: Patrick Thomas, Vorsitzender | Axel Steiger-Bagel, Tony Van Osselaer
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Wolfgang Plischke
Sitz der Gesellschaft: Leverkusen | Amtsgericht Köln, HRB 49892

Die vorangehende e-mail inkl. jeglicher Anhänge beinhaltet Informationen, die vertraulich oder nicht für die Öffentlichkeit bestimmt sein könnten. Sie ist nur für den/die designierten Empfänger bestimmt. Sollten Sie nicht der designierte Empfänger sein, informieren Sie bitte den Absender und löschen Sie die Nachricht aus Ihrem System. Gebrauch, Verbreitung, Verteilung oder Reproduktion dieser Nachricht durch nicht designierte Empfänger sind untersagt und können rechtswidrig sein.

The preceding e-mail message (including any attachments) contains information that may be confidential, or constitute non-public information. It is intended to be conveyed only to the designated recipient(s). If you are not an intended recipient of this message, please notify the sender by replying to this message and then delete it from your system. Use, dissemination, distribution, or reproduction of this message by unintended recipients is not authorized and may be unlawful.

----- Weitergeleitet von Elmar Bramer-Weger/KBRW/RP/DE/BAYER am 25.08.2010 15:33 -----

Rainer
Bellinghausen [REDACTED]
[REDACTED]
24.05.2002 15:48

An Elmar
Bramer-Weger [REDACTED]
Kopie Lars Obendorf [REDACTED]
Bernd Klinksieck [REDACTED]
Guenter-J Esper [REDACTED]
Helmut Mothes [REDACTED]
Joerg-Rainer
Schmitz/KSMZ/KP/DE/BAYER@BAYERNOTES
Thema CO2-Patent LeA 36130

Sehr geehrter Herr Dr. Bramer-Weger,

anbei der Patententwurf mit Erfindungsmeldung etc und den wichtigsten zitierten Konkurrenzpatenten wie besprochen mit der Bitte um nunmehr zügige Bearbeitung. (Diese Informationen müßten Ihnen bereits vorliegen aus der Mail von Herrn Obendorf und von mir jeweils vom 11.4.02).

Wie bereits von Ihnen recherchiert läuft das Patent unter LeA 36130 über Kostenschlüssel [REDACTED].

Zur ausstehenden Unterzeichnung durch Dr. Mothes bitte ich um Aushändigung der Erfindungsmeldung. Um weitere Verzögerungen zu vermeiden bitte ich, parallel dazu die Bearbeitung des Patententwurfes anzugehen.

Mit freundlichen Grüßen / Best Regards

Rainer Bellinghausen



LeA Bayerverfahren CO2.doc LeA Bayerverfahren CO2 Abb.1.p Erfindungsmeldung_LeA_CO2.d



Bewertung LeA Co2.doc



EXHIBIT B

Page 27, line 3 to page 28, line 4

"1. Powdery actives-formulation, consisting of

- at least one active ingredient being solid at room temperature,
- at least one dispersant,
- polyvinyl alcohol as well as
- optionally additives

wherein the solid particles of the active ingredient are covered by a layer of polyvinyl alcohol, are present in an amorphous state and have a diameter in the nanometer-range.

2. Process for the production of the powdery actives-formulation according to claim 1, characterized by the facts that

- a) at least one active ingredient being solid at room-temperature is suspended in water together with at least one dispersant and optionally with additives at room temperature,
- b) at least one compressible fluid is added under pressure,
- c) the thereby formed suspension is heated to such an extend that the solids contained therein undergo melting,
- d) the thereby formed dispersion is first homogenized and thereafter rapidly cooled to a temperature below the melting point of the dispersed components,
- e) thereafter an aqueous solution of polyvinyl alcohol, optionally in mixture with additional coating material as well as optionally in mixture with further additives is added and the resulting dispersion is thereafter immediately spray-dried."

Page 17, lines 26-27

"Thereby one usually would perform the process step at temperatures between 10°C and 30°C, preferably at room-temperature."

Page 9, lines 12-30

"As a dispersing agent according to the present inventive formulation all conventional non-ionogenic, anionic, cationic und "zwitterionic" substances with suitable surface active properties are eligible, which are usually used in similar compositions. Members of these groups of substances are reaction products of fatty acids, fatty acid esters, fat-alcohols, fat-amines, alkyle-phenoles or alkyle-aryle-phenoles with ethylene-oxide and/or propylene-oxide, as well as their sulfuric acid esters, phosphoric acid-mono-esters und phosphoric acid-di-esters, and reaction products of ethylene-oxide with propylene-oxide, furthermore alkylsulfonates, alkylsulfates, arylsulfates, Tetra-alkylammonium-halides, Triacyl-aryl-ammonium-halides and alkylamine-sulfonates. The dispersing agents may be used alone or in mixture. Preferably reaction products of castor oil with ethylene-oxide in a molar ration of 1:20 to 1:60, reaction products of C6-C20-alcohols with ethylene-oxide in a molar ration of 1:5 to 1:50, reaction products of fat-amines with ethylene-oxide in a molar ration of 1:2 to 1:20, reaction products 1 mole Phenole with 2 to 3 mole Styrene and 10 to 50 moles ethylene-oxide, reaction products of C8-C12-Alcylenephenoles with ethylene-oxide in a molar ration of 1:5 to 1:30, Alcylen-glycosides,

C8-C16-Alkylene-benzene-sulfonic-acid-salts, such as e.g. Calcium-, Monoethanoleammonia-, Di-ethanolammonia- and Triethanolammonia-salts are used."

I, Dr. Stephan Michael Meier, a citizen of Germany and fluent in both English and German language, hereby declare that the foregoing translation was made by me to my best knowledge


Dr. Stephan Michael Meier
Leverkusen, 2010-08-30

Verfahren zur Herstellung pulverförmiger Wirkstoff-Formulierungen mit kompressiblen Fluiden

Das Verfahren ist ein neuartiges Dispergierverfahren zur Herstellung von feinteiligen Wirkstoffpartikeln unter Einsatz von CO₂ und zur Herstellung von Emulsionen aus 5 hochviskosen Ölen.

Das Verfahren ist eine Variante der Schmelzedispersierung, wie sie in LeA 35177 beschrieben ist. Bei der Schmelzedispersierung wird eine Feststoff-Suspension oberhalb des Schmelzpunktes der Suspension erhitzt, anschließend feinteilig emulgiert und danach rasch abgekühlt, so dass eine feinteilige, amorphe Dispersion 10 entsteht.

Bei der Dispersionsherstellung mit kompressiblen Fluiden ist das Aufschmelzen und Emulgieren bei niedrigeren Temperaturen möglich, also produkt schonender. Zurückzuführen ist dieser Effekt vermutlich darauf, dass das kompressive Fluid sich 15 im Wirkstoff löst, die Schmelztemperatur herabsetzt und die Viskosität der Schmelze erniedrigt.

Das CO₂ basierte Verfahren ist daher für temperaturempfindliche Substanzen, bei denen die herkömmliche Schmelze-Dispersierung nicht einsetzbar ist, eine denkbare Alternative.

Durch den Einsatz von CO₂ gelingt es ferner, hochviskose Öle feinteilig zu 20 emulgieren. Ursache ist vermutlich die Eignung von kompressiblen Fluiden als Lösungsmittel für das Öl, so dass die hohe Viskosität reduziert wird.

Aus der Literatur (z.B. *Chem. Eng. Proc.* 2000, 39, 19-28, *Chem. Ing. Tech.* 1997, 25 69, 298-311) sind eine Vielzahl von Verfahren zur Herstellung feiner Partikel mit kompressiblen Fluiden bekannt.

Kommentar (0):

Im wesentlichen wird zwischen Verfahrensgruppen unterschieden, bei denen

1. das überkritische Fluid als Antisolvent wirkt und die Partikelerzeugung durch Fällung/Kristallisation aus einer Substanziösung erfolgt (GAS, PCA, SEDS),

2. das überkritische Fluid Lösungsmittel ist und die Partikel beim Entspannen des Fluides in einen Behälter entstehen (PGSS). Kommentar [OB2]: 
3. das überkritische Fluid in Substanzschmelzen oder Suspensionen gelöst wird und beim Entspannen des Substanz-Fluid-Gemisches in einen Behälter feinteilige Partikel entstehen (PGSS, CPCSP, CRF). Kommentar [OB3]: 

Die Wirkungsweise der Verfahren kann auf Phänomene wie Lösungsmittelleigenschaften der komprimierten bzw. überkritischen Fluide, Absenken von Schmelzpunkten, Viskositätniedrigung, erhöhte Diffusions- und Stoffübergangskoeffizienten etc. zurückgeführt werden. Da meist Kombinationen der Phänomene vorliegen, lassen sich die Verfahren nicht immer eindeutig kategorisieren. Marr und Gamse (*Chem. Eng. Prog.* 2000, 99, 19-28) geben einen allgemeinen Überblick zur Nutzung von überkritischen Fluiden in industriellen Prozessen. Auf die Herstellung von Mikropartikeln mit komprimierten Gasen gehen Bungert et al. (*Chem. Ing. Tech.* 1997, 69, 298-311) ein.

Beim PGSS-Verfahren (*WO 95/21688, EP 00744992-1995, Weidner et al.*) wird ein Feststoff unter dem Gasdruck eines kompressiblen Fluids, das sich im Feststoff löst, aufgeschmolzen und über eine Düse in einen Sprühturm entspannt. Die 5 Mikronisierung erfolgt durch die Explosionswirkung des in der Schmelze gelösten, kompressiblen Fluids. Die Größe der Wirkstoffpartikel liegt im Bereich von 10 µm.

Beim Verfahren nach Mura (*EP 00661091-1992*) wird ein Feststoff zunächst einzeln aufgeschmolzen und anschließend in überkritischen Fluiden dispergiert. Die 10 Mikronisierung erfolgt ebenfalls über das Entspannen in einen Sprühturm.

Beim Verfahren nach Odell (*US 05487905-1990*) wird zunächst eine Suspension von Feststoffpartikeln in einer Trägerflüssigkeit erzeugt. Diese Suspension wird nun ihrerseits in einem überkritischen Fluid dispergiert und anschließend für die 15 Mikronisierung entspannt.

Es wurden nun neue, pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen gefunden, die aus

- mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff,
 - mindestens einem Dispergiermittel,
 - Polyvinylalkohol sowie
- 5 - gegebenenfalls Zusatzstoffen

bestehen, wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Polyvinylalkohol umhüllt sind, in amorphem Zustand vorliegen und Durchmesser im Nanometer-Bereich aufweisen.

10

Weiterhin wurde gefunden, dass sich die erfundungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen herstellen lassen, indem man

- a) mindestens einen bei Raumtemperatur festen Wirkstoff, mindestens ein Dispergiermittel sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe bei Raumtemperatur in Wasser suspendiert,
 - b) der dabei entstehenden Suspension mindestens ein kompressibles Fluid unter Druck hinzusetzt,
- 20 c) das entstehende System soweit aufheizt, dass die enthaltenen festen Komponenten schmelzen,
- d) die anfallende Dispersion zunächst homogenisiert und danach eine wässrige Lösung von Polyvinylalkohol gegebenenfalls im Gemisch mit weiteren Hüllmaterialien sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe zugibt,
 - e) die Dispersion schlagartig entspannt und gleichzeitig einer Sprühtrocknung unterwirft.
- 25 30

Schließlich wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen sehr gut zur Applikation der enthaltenen Wirkstoffe geeignet sind.

Es ist als äußerst überraschend zu bezeichnen, dass die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen wesentlich stabiler sind als die konstitutionell ähnlichen, vorbekannten Zubereitungen, die durch Schmelzdispersierung zugänglich sind, in denen die einzelnen Partikel aber nicht eingekapselt sind. Unerwartet ist die Stabilität der erfindungsgemäßen Formulierungen auch deshalb, weil damit zu rechnen war, dass sich die Polyvinylalkohol-Schicht in Wasser löst und der Wirkstoff dann rekristallisiert. Im Gegensatz zu den Erwartungen tritt dieser Effekt aber nicht ein.

Die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Zubereitungen zeichnen sich außerdem durch eine Reihe von Vorteilen aus. So ist der Wirkstoffanteil im Vergleich zu entsprechenden vorbekannten Formulierungen sehr hoch. Das bedeutet, dass bereits eine geringe Menge an Formulierung ausreicht, um das gewünschte Quantum an aktiver Komponente zu applizieren. Vorteilhaft ist auch, dass sich die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen vor der Anwendung problemlos wieder dispergieren lassen und die Bioverfügbarkeit der aktiven Komponenten auf dem nach der Herstellung erreichten, hohen Niveau erhalten bleibt. Günstig ist schließlich, dass die thermische Belastung der Wirkstoffe bei der Herstellung der Formulierungen noch niedriger ist als in dem in Le A 35177 beschriebenen Verfahren ist.

Als Wirkstoffe, die in den erfindungsgemäßen, pulverförmigen Formulierungen enthalten sind, kommen jeweils bei Raumtemperatur feste pharmazeutische Wirkstoffe, agrochemische Wirkstoffe und Aromen in Frage.

Als Beispiele für pharmazeutische Wirkstoffe seien Ibuprofen, Clotrimazol, Fluconazol, Indoxacarb und Ciprofloxazin genannt.

Unter agrochemischen Substanzen sind im vorliegenden Zusammenhang alle zur Pflanzenbehandlung üblichen Substanzen zu verstehen, deren Schmelzpunkt oberhalb von 20°C liegt. Vorzugsweise genannt seien Fungizide, Bakterizide, Insektizide,
5 Akarizide, Nematizide, Molluskizide, Herbizide und Pflanzenwuchsregulatoren.

Als Beispiele für Fungizide seien genannt:

2-Anilino-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin; 2',6'-Dibromo-2-methyl-4'-trifluoromethoxy-4'-trifluoromethyl-1,3-thiazol-5-carboxanilid; 2,6-Dichloro-N-(4-trifluoromethylbenzyl)-benzamid; (E)-2-Methoximino-N-methyl-2-(2-phenoxyphenyl)-acetamid; 8-Hydroxychinolininsulfat; Methyl-(E)-2-{2-[6-(2-cyanophenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-phenyl}-3-methoxyacrylat; Methyl-(E)-methoximino[alpha-(o-tolyloxy)-o-tolyl]-acetat; 2-Phenylphenol (OPP), Ampropylfos, Anilazin, Azaconazol,
10 Benalaxyl, Benodanil, Benomyl, Binapacryl, Biphenyl, Bitertanol, Blasticidin-S, Bromuconazole, Bupirimate, Buthiobate, Calciumpolysulfid, Captafol, Captan, Carbendazim, Carboxin, Chinomethionat (Quinomethionat), Chloroneb, Chloropicrin, Chlorothalonil, Chlozolinat, Cufraneb, Cymoxanil, Cyproconazole, Cyprofuram, Carpropamid,
15 Dichlorophen, Diclobutrazol, Dichlofluanid, Diclomezin, Dicloran, Diethofencarb, Difenoconazol, Dimethirimol, Dimethomorph, Diniconazol, Dinocap, Diphenylamin, Dipyrithion, Ditalimfos, Dithianon, Dodine, Drazoxolon, Epoxyconazole, Ethirimol, Etridiazol,
20 Fenarimol, Fenbuconazole, Fenfuram, Fenitropan, Fenpiclonil, Fentinacetat, Fentinhydroxyd, Ferbam, Ferimzone, Fluazinam, Fludioxonil, Fluoromide, Fluquinconazole, Flusilazole, Flusulfamide, Flutolanil, Flutriafol, Folpet, Fosetyl-Aluminium, Fthalide, Fuberidazol, Furalaxyl, Furmecyclox, Fenhexamid, Guazatine,
25 Hexachlorobenzol, Hexaconazol, Hymexazol,
30 Imazalil, Imibenconazol, Iminoctadin, Iprobenfos (IBP), Iprodion, Isoprothiolan, Iprovalicarb,

Le A ?

- 6 -

- Kasugamycin,
Mancopper, Mancozeb, Maneb, Mepanipyrim, Mepronil, Metalaxyl, Metconazol,
Methasulfocarb, Methfuroxam, Metiram, Metsulfovax, Myclobutanil,
Nickeldimethyldithiocarbamat, Nitrothal-isopropyl, Nuarimol,
5 Ofurace, Oxadixyl, Oxamocarb, Oxycarboxin,
Pefurazoat, Penconazol, Pencycuron, Phosdiphen, Pimaricin, Piperalin, Polyoxin,
Probenazol, Prochloraz, Procymidon, Propamocarb, Propiconazole, Propineb, Pyra-
zophos, Pyrifenoxy, Pyrimethanil, Pyroquilon,
Quintozen (PCNB), Quinoxyfen,
10 Tebuconazol, Tecloftalam, Tecnazen, Tetraconazol, Thiabendazol, Thicyofen, Thio-
phanat-methyl, Thiram, Tolclophos-methyl, Tolylfluanid, Triadimefon, Triadimenol,
Triazoxid, Trichlamid, Tricyclazol, Triflumizol, Triforin, Triticonazol, Trifloxystro-
bin,
Validamycin A, Vinclozolin,
15 Zineb, Ziram,
2-[2-(1-Chlor-cyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-[1,2,4]-
triazol-3-thion
3-(1-[2-(4-Chlorphenoxy)-5-fluorpyrimid-6-yloxy]-phenyl)-1-(methoximino)-
methyl)-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin und
20 2-(2-[6-(3-Chlor-2-methyl-phenoxy)-5-fluor-pyrimid-4-yloxy]-phenyl)-2-methox-
imino-N-methyl-acetamid.

Als Beispiele für Bakterizide seien genannt:

- 25 Bronopol, Dichlorophen, Nitrapyrin, Octhilinon, Furancarbonsäure, Oxytetracyclin,
Probenazol, Tecloftalam.

Als Beispiele für Insektizide, Akarizide und Nematizide seien genannt:

Abamectin, Acephat, Acrinathrin, Alanycarb, Aldicarb, Alphamethrin, Amitraz,
Avermectin, AZ 60541, Azadirachtin, Azinphos A, Azinphos M, Azocyclotin,
5 4-Bromo-2-(4-chlorphenyl)-1-(ethoxymethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrrole-3-
carbonitrile, Bendiocarb, Benfuracarb, Bensultap, Betacyfluthrin, Bifenthrin, BPMC,
Brofenprox, Bromophos A, Bufencarb, Buprofezin, Butocarboxin, Butylpyridaben,
Cadusafos, Carbaryl, Carbofuran, Carbophenothion, Carbosulfan, Cartap, Chloetho-
carb, Chloretoxyfos, Chlorfluazuron, Chlormephos, N-[(6-Chloro-3-pyridinyl)-
10 methyl]-N'-cyano-N-methyl-ethanimidamide, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos M, Cis-
Resmethrin, Clopythrin, Clofentezin, Cyanophos, Cycloprothrin, Cyfluthrin,
Cyhalothrin, Cyhexatin, Cypermethrin, Cyromazin,
Deltamethrin, Demeton-M, Demeton-S, Demeton-S-methyl, Diafenthiuron,
Diazinon, Dichlofenthion, Dichlorvos, Diclidophos, Dicrotophos, Diethion, Difluben-
15 zuron, Dimethoat, Dimethylvinphos, Dioxathion,
Emamectin, Esfenvalerat, Ethiofencarb, Ethofenprox, Ethoprophos,
Fenamiphos, Fenazaquin, Fenbutatinoid, Fenobucarb, Fenothiocarb, Fenoxy carb,
Fenpropothrin, Fenpyrad, Fenpyroxim, Fenvalerate, Fipronil, Fluazuron, Flucyclo-
xuron, Flucythrinate, Flufenoxuron, Flufenprox, Fluvalinate, Fonophos, Formothion,
20 Fosthiazat, Fubfenprox, Furathiocarb,
HCH, Heptenophos, Hexaflumuron, Hexythiazox,
Imidacloprid, Iprobenfos, Isazophos, Isofenphos, Isoproc carb, Isoxathion, Ivermectin,
Lambda-cyhalothrin, Lufenuron,
Mecarbam, Mevinphos, Mesulfenphos, Metaldehyd, Methacrifos, Methamidophos,
25 Methidathion, Methiocarb, Methomyl, Metolcarb, Milbemectin, Monocrotophos,
Moxidectin,
Naled, NC 184, Nitrenpyram,
Oxamyl, Oxydeprofos,
30 Permethrin, Phosalon, Phosmet, Phosphamidon, Pirimicarb, Profenophos, Promec-
carb, Propaphos, Propoxur, Prothiophos, Prothoat, Pymetrozin, Pyrachlophos, Pyri-
daphenthion, Pyresmethrin, Pyrethrum, Pyridaben, Pyrimidifen, Pyriproxifen,

Quinalphos,
Salithion, Sebufos, Silafluofen, Sulfotep,
Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tebupirimiphos, Teflubenzuron, Tefluthrin, Temephos, Terbam, Tetrachlorvinphos, Thiacloprid, Thiafenoxy, Thiamethoxam,
5 Thiodicarb, Thifanox, Thiomethon, Thuringiensin, Tralomethrin, Transfluthrin, Triarathen, Triauron, Trichlorfon, Triflumuron, Trimethacarb,
Vamidothion, XMC, Xylylcarb, Zetamethrin.

Als Beispiele für Molluskizide seien Metaldehyd und Methiocarb genannt.
10

Als Beispiele für Herbizide seien genannt:
Anilide, wie z.B. Diflufenican und Propanil; Arylcabonsäuren, wie z.B. Dichlorpicolinsäure, Dicamba und Picloram; Aryloxyalkansäuren, wie z.B. 2,4-D, 2,4-DB,
15 2,4-DP, Fluroxypyr, MCPA, MCPP und Triclopyr; Aryloxy-phenoxy-alkansäureester, wie z.B. Diclofop-methyl, Fenoxaprop-ethyl, Haloxyfop-methyl und Quizalofop-ethyl; Azinone, wie z.B. Chlorthalonil und Norflurazon; Carbamate, wie z.B. Chlorpropham, Desmedipham, Phenmedipham und Propham; Chloracetanilide, wie z.B. Alachlor, Metazachlor, Pretilachlor und Propachlor; Dinitroaniline, wie z.B. Oryzalin, Pendimethalin und Trifluralin; Diphenylether, wie z.B. Acifluorfen, Bifenox, Fluoroglycofen, Fomesafen, Halosafen, Lactofen und Oxyfluorfen; Harnstoffe, wie z.B. Chlortoluron, Diuron, Fluometuron, Isoproturon, Linuron und Methabenzthiazuron; Hydroxylamine, wie z.B. Alloxydim, Clethodim, Cycloxydim, Sethoxydim und Tralkoxydim; Imidazolinone, wie z.B. Imazethapyr, Imazamethabenz, Imazapyr und Imazaquin; Nitrile, wie z.B. Bromoxynil, Dichlobenil und Ioxynil; Oxyacetamide, wie z.B. Mefenacet; Sulfonylharnstoffe, wie z.B. Amidosulfuron, Bensulfuron-methyl, Chlorimuron-ethyl, Chlorsulfuron, Cinosulfuron, Metsulfuron-methyl, Nicosulfuron, Primisulfuron, Pyrazosulfuron-ethyl, Thifensulfuron-methyl, Triasulfuron und Tribenuron-methyl; Thiolcarbamate, wie z.B. Butylate,
20 Cycloate, Diallate, EPTC, Esprocarb, Molinate, Prosulfocarb und Triallate; Triazine, wie z.B. Atrazin, Cyanazin, Simazin, Simetryne, Terbutryne und Terbutylazin;
25
30

Triazinone, wie z.B. Hexazinon, Metamitron und Metribuzin; Sonstige, wie z.B. Aminotriazol, Benfuresate, Bentazone, Cinmethylin, Clomazone, Clopyralid, Difenzoquat, Dithiopyr, Ethofumesate, Fluorochloridone, Glufosinate, Glyphosate, Isoxaben, Pyridate, Quinchlorac, Quinmerac, Sulphosate und Tridiphane. Desweiteren
5 seien 4-Amino-N-(1,1-dimethylethyl)-4,5-dihydro-3-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-1,2,4-triazole-1-carboxamide und Benzoësäure,2-(((4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-3-propoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)carbonyl)amino)sulfonyl)-,methylester genannt.

10 Als Beispiele für Pflanzenwuchsregulatoren seien Chlorcholinchlorid und Ethephon genannt.

Als Dispergiermittel kommen im Falle der erfundungsgemäßen Formulierungen alle üblichen nichtionogenen, anionischen, kationischen und zwitterionischen Stoffe mit den gewünschten oberflächenaktiven Eigenschaften in Frage, die üblicherweise in
15 derartigen Zubereitungen eingesetzt werden. Zu diesen Stoffen gehören Umsetzungsprodukte von Fettsäuren, Fettsäureestern, Fettalkoholen, Fettaminen, Alkylphenolen oder Alkylarylphenolen mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, sowie deren Schwefelsäureester, Phosphorsäure-mono-ester und Phosphorsäure-di-ester, ferner Umsetzungsprodukte von Ethylenoxid mit Propylenoxid, weiterhin Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfate, Tetra-alkyl-ammoniumhalogenide, Trialkylaryl-ammoniumhalogenide und Alkylamin-sulfonate. Die Dispergiermittel können einzeln oder auch in
20 Mischung eingesetzt werden. Vorzugsweise genannt seien Umsetzungsprodukte von Rizinusöl mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:20 bis 1:60, Umsetzungsprodukte von C₆-C₂₀-Alkoholen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:5 bis 1:50, Umsetzungsprodukte von Fettaminen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:2 bis 1:20, Umsetzungsprodukte von 1 Mol Phenol mit 2 bis 3 Mol Styrol und 10 bis 50 Mol Ethylenoxid, Umsetzungsprodukte von C₈-C₁₂-Alkylphenolen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:5 bis 1:30, Alkylglykoside, C₈-C₁₆-Alkylbenzol-sulfonsäuresalze, wie z.B. Calcium-, Monoethanolammonium-, Di-ethanolammonium- und Tri-ethanolammonium-Salze.
25
30

Als Beispiele für nicht-ionische Dispergiermittel seien die unter den Bezeichnungen Pluronic PE 10 100 und Pluronic F 68 (Fa. BASF) und Atlox 4913 (Fa. Uniqema) bekannten Produkte genannt. Ferner infrage kommen Tristyryl-phenyl-ethoxylate.

5 Als Beispiele für anionische Dispergiermittel seien das unter der Bezeichnung Baykanol SL (= Kondensationsprodukt von sulfonierteem Ditolyether mit Formaldehyd) im Handel befindliche Produkt der Bayer AG genannt sowie phosphatierte oder sulfatierte Tristyryl-phenol-ethoxylate, wobei Soprophor SLK und Soprophor 4D 384 (Fa. Rhodia) speziell genannt seien.

10 Beispielhaft genannt als Dispergiermittel seien außerdem Copolymerisate aus Ethylenoxid und Propylenoxid, Umsetzungsprodukte von Tristyrylphenol mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, wie Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 24 Ethylenoxid-Gruppen, Tristyrylphenolethoxylat mit durchschnittlich 54 Ethylenoxid-Gruppen oder Tristyrylphenol-ethoxylat-propoxylat mit durchschnittlich 6 Ethylenoxid- und 8 Propylenoxid-Gruppen, weiterhin phosphatierte oder sulfatierte Tristyrylphenol-ethoxylate, wie phosphatiertes Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen, sulfatiertes Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen oder Ammonium-Salz von phosphatiertem

15 Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen, ferner Lipide, wie Phospholipid-Natrium-Glycolat oder Lecithin, und auch Liguinsulfonate. Darüber hinaus kommen auch Stoffe mit Netzmittel-Eigenschaften in Betracht. Vorzugsweise genannt seien Alkylphenol-ethoxylate, Dialkyl-sulfosuccinate, wie Di-isoctyl-sulfosuccinat-Natrium, Laurylethersulfate und Polyoxyethylen-sorbitan-

20 Fettsäureester.

25 Unter dem Begriff "Polyvinylalkohol" sind im vorliegenden Fall sowohl wasserlösliche Polymerisationsprodukte des Vinylalkohols als auch wasserlösliche, teilverseifte Polymerisate des Vinylacetats zu verstehen. Bevorzugt ist Polyvinylalkohol mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 10 000 und 200 000.

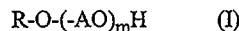
Als Beispiel genannt sei das unter dem Handelsnamen Mowiol® 3-83 bekannte Produkt der Fa. Clariant. Bevorzugt ist außerdem teilverseiftes Polyvinylacetat mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 13 000 und 130 000 einem Acetatgruppen-Anteil zwischen 1 und 28 %.

5 Im Falle von Mowiol® 3-83 haben die angegebenen Zahlen die folgenden Bedeutungen: 3 beschreibt die Viskosität einer 4 %-igen wässrigen Lösung bei 20°C in mPa.s, 83 gibt den Verseifungsgrad in mol-% an.

10 Im vorliegenden Fall besonders gut verwendbar sind durch Teilverseifung von Polyvinylacetat erhaltene Polyvinylalkohole mit einem Hydrolysegrad von 72 bis 99 mol-% und einer Viskosität von 2 bis 40 mPa.s, besonders bevorzugt zwischen 3 und 18 mPa.s, gemessen an einer 4 %-igen, wässrigen Lösung bei 20°C. In Betracht kommen dabei sowohl einzelne dieser teilverseiften Polyvinylacetate als auch Gemische.

15 Als Zusatzstoffe, die in den erfundungsgemäßen Formulierungen enthalten sein können, kommen Penetrationsförderer, Entschäumer, Kältestabilisatoren, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Redispersermittel, Sprengmittel, inerte Füllmaterialien und 20 filmbildende Stoffe in Frage.

25 Als Penetrationsförderer kommen im vorliegenden Zusammenhang alle diejenigen Substanzen in Betracht, die üblicherweise eingesetzt werden, um das Eindringen von agrochemischen Wirkstoffen in Pflanzen zu verbessern. Bevorzugt sind Alkanolalkoxylate der Formel



in welcher

Le A?

- 12 -

R für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 4 bis 20 Kohlenstoffatomen steht,

5 AO für einen Ethylenoxid-Rest, einen Propylenoxid-Rest, einen Butylenoxid-Rest oder für Gemische aus Ethylenoxid- und Propylenoxid-Resten steht und

m für Zahlen von 2 bis 30 steht.

10 Eine besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanolalkoxylate der Formel



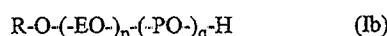
in welcher

15 R die oben angegebene Bedeutung hat,

EO für $-CH_2-CH_2-O-$ steht und

n für Zahlen von 2 bis 20 steht.

20 Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanolalkoxylate der Formel



in welcher

25

R die oben angegebene Bedeutung hat,

EO für $-CH_2-CH_2-O-$ steht,

Le A ?

- 13 -

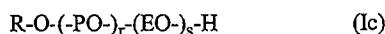
PO für $\text{---CH}_2\text{---}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH---O---}}$ steht,

p für Zahlen von 1 bis 10 steht und

q für Zahlen von 1 bis 10 steht.

5

Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanol-Alkoxylate der Formel



10 in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat,

EO für $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---}$ steht,

15

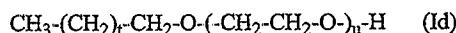
PO für $\text{---CH}_2\text{---}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH---O---}}$ steht,

r für Zahlen von 1 bis 10 steht und

s für Zahlen von 1 bis 10 steht.

20

Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanol-Alkoxylate der Formel



25 in welcher

t für Zahlen von 8 bis 13 steht

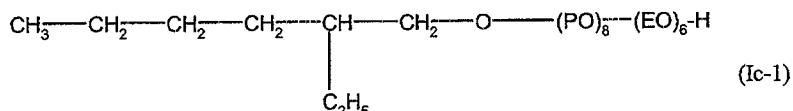
und

u für Zahlen von 6 bis 17 steht.

5 In den zuvor angegebenen Formeln steht

R vorzugsweise für Butyl, i-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl,
i-Hexyl, n-Octyl, i-Octyl, 2-Ethyl-hexyl, Nonyl, i-Nonyl, Decyl, n-Dodecyl,
i-Dodecyl, Lauryl, Myristyl, i-Tridecyl, Trimethyl-nonyl, Palmityl, Stearyl
10 oder Eicosyl.

Als Beispiel für ein Alkanol-Alkoxylat der Formel (Ic) sei 2-Ethyl-hexyl-alkoxylat
der Formel



in welcher

EO für $-\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---O}$ steht,

20 PO für $\text{---CH}_2\text{---}\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}\text{---O---}$ steht und

die Zahlen 8 und 6 Durchschnittswerte darstellen.

Besonders bevorzugte Alkanol-Alkoxylate der Formel (Id) sind Verbindungen dieser
Formel, in denen

25 t für Zahlen von 9 bis 12 steht und

Le A ?

- 15 -

u für Zahlen von 7 bis 9 steht.

Die Alkanol-Alkoxylate sind durch die obigen Formeln allgemein definiert. Bei diesen Substanzen handelt es sich um Gemische von Stoffen des angegebenen Typs mit unterschiedlichen Kettenlängen. Für die Indices errechnen sich deshalb Durchschnittswerte, die auch von ganzen Zahlen abweichen können.
5

Beispielhaft genannt sei Alkanol-Alkoxylat der Formel (Id), in welcher

10 t für den Durchschnittswert 10,5 steht und

u für den Durchschnittswert 8,4 steht.

15 Die Alkanol-Alkoxylate der angegebenen Formeln sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Methoden herstellen (vgl. WO 98-35 553, WO 00-35 278 und EP-A 0 681 865).

20 Als Entschäumer kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht. Bevorzugt sind Silikonöle und Magnesiumstearat.

Als Kältestabilisatoren kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Stoffe in Frage. Beispielhaft genannt seien Harnstoff, Glycerin und Propylenglykol.

25 Als Konservierungsmittel kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln dieses Typs einsetzbaren Substanzen in Frage. Als Beispiele genannt seien Preventol® (Fa. Bayer AG) und Proxel®.

Als Farbstoffe kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Frage. Beispielhaft genannt seien Titandioxid, Farbruß, Zinkoxid und Blaupigmente sowie Permanentrot FGR.

5 Als Redispersiermittel kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in festen agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht. Bevorzugt sind Tenside, Quellmittel und Zucker. Beispielhaft genannt seien Lactose, Harnstoff, Polyethylen-glykol und Tetramethylopropan.

10 Als sogenannte Sprengmittel kommen Substanzen in Frage, die geeignet sind, den Zerfall der erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen beim Vermengen mit Wasser zu beschleunigen. Bevorzugt sind Salze wie Natriumchlorid und Kaliumchlorid.

15 Als inerte Füllmaterialien kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht, die nicht als Verdickungsmittel fungieren. Bevorzugt sind anorganische Partikel, wie Carbonate, Silikate und Oxide, sowie auch organische Substanzen, wie Harnstoff-Formaldehyd-Kondensate. Beispielhaft erwähnt seien Kaolin, Rutil, Siliciumdioxid, sogenannte hochdisperse Kieselsäure, Kieselgele sowie natürliche und synthetische Silikate, außerdem 20 Talkum.

25 Als filmbildende Stoffe kommen üblicherweise für diesen Zweck in Wirkstoff-Formulierungen eingesetzte, wasserlösliche Substanzen in Frage. Bevorzugt sind Gelatine, wasserlösliche Stärke sowie wasserlösliche Copolymere von Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon.

Der Gehalt an den einzelnen Komponenten kann in den erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. So liegen die Konzentrationen

- an festen Wirkstoffen im allgemeinen zwischen 10 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 15 und 40 Gew.-%,
- an Dispergiermittel im allgemeinen zwischen 5 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 7,5 und 40 Gew.-%,
- an Polyvinylalkohol im allgemeinen zwischen 10 und 30 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 15 und 30 Gew.-% und
- 10 - an Zusatzstoffen im allgemeinen zwischen 0 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0 und 40 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen bestehen aus einzelnen Partikeln, die jeweils von einer Matrix aus Polyvinylalkohol umgeben sind. 15 Dabei kann der hüllengesättigende Polyvinylalkohol auch andere wasserlösliche, filmbildende Substanzen enthalten. Die Partikel liegen im amorphen Zustand vor und weisen einen mittleren Durchmesser im Nanometer-Bereich auf. So liegt der mittlere Teilchendurchmesser im allgemeinen zwischen 20 und 2 000 nm, vorzugsweise zwischen 50 und 1 000 nm. Der mittlere Teilchendurchmesser der Partikel in den Polyvinylalkohol-Hüllen (= Kapseln) liegt im allgemeinen zwischen 10 und 1000 nm, vorzugsweise zwischen 40 und 200 nm.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man im Schritt (a) so vor, dass man feinteiligen, gegebenenfalls vorgemahlenen Wirkstoff sowie Dispergiermittel und gegebenenfalls Zusatzstoffe unter Rühren in Wasser suspendiert. 25 Dabei arbeitet man im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 10°C und 30°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die entstandene Suspension wird im folgenden Schritt (b) des erfindungsgemäßen Verfahrens unter Druck mit einem kompressiblen Fluid versetzt. Dabei arbeitet man 30

im allgemeinen bei Drücken zwischen 50 und 500 bar, vorzugsweise zwischen 70 und 300 bar. Die Temperatur kann bei diesem Vorgang sowohl bei der Temperatur der Suspensionsherstellung aus Schritt (a) des erfindungsgemäßen Verfahrens belassen, als auch höherer oder niedriger gewählt werden.

5

Das entstandene System wird im Schritt (c) des erfindungsgemäßen Verfahrens so aufgeheizt, dass die eingesetzten festen Komponenten schmelzen und sich eine Emulsion bildet, in der die Schmelze tröpfchenförmig in der Wasserphase verteilt ist. Dabei arbeitet man bei Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes des jeweiligen 10 Wirkstoffes, im allgemeinen also bei Temperaturen zwischen 40°C und 220°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 220°C. Das Aufheizen erfolgt vorzugsweise schnell, so dass nur kurzfristig eine Emulsion vorliegt.

15 Die anfallende Emulsion (= Dispersion von tröpfchenförmiger Schmelze in der Wasserphase) wird im Schritt (d) des erfindungsgemäßen Verfahrens zunächst mit Hilfe eines Strahldispersators so homogenisiert, dass eine sehr feinteilige Dispersion entsteht. Die Homogenisierung im Strahldispersator erfolgt im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 40°C und 220°C, in jedem Fall jedoch oberhalb des Schmelzpunktes der eingesetzten festen Komponenten.

20

Bei der Durchführung der Homogenisierung arbeitet man im allgemeinen unter erhöhtem Druck, vorzugsweise zwischen 40 bar und 1 600 bar, besonders bevorzugt zwischen 50 bar und 1 000 bar.

25

Anschließend wird die hergestellte, sehr feinteilige Dispersion zur Einkapselung mit einer wässrigen Lösung von Polyvinylalkohol, gegebenenfalls im Gemisch mit weiteren Hüllmaterialien sowie gegebenenfalls mit Zusatzstoffen versetzt.

Im Schritt (e) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Dispersion schlagartig entspannt, wodurch das kompressible Fluid entweicht und zum Zerreißen der entstehenden Partikel beiträgt, und gleichzeitig einer Sprühtrocknung unterworfen.

5 Bei der Sprühtrocknung können die Temperaturen innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Lufteintrittstemperaturen zwischen 100°C und 200°C, vorzugsweise zwischen 120°C und 180°C, und Luftaustrittstemperaturen zwischen 50°C und 100°C, vorzugsweise zwischen 60°C und 90°C.

10 Es ist auch möglich, die Emulsion ohne Abkühlung, also oberhalb der Schmelztemperatur des enthaltenen Wirkstoffes, direkt in den Sprühtrockner einzuleiten. Die Abkühlung erfolgt dann erst im Sprühtrockner, zum Beispiel bei einer Kühlung auf 80°C. Die Wirkstoff-Tröpfchen erstarren also erst nach oder während der Verkap-
15 selung zu festen Partikeln im sprühgetrockneten Pulver.

20 In einer besonderen Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es aber auch möglich, das enthaltene Wasser durch Gefriertrocknung zu entziehen. Diese Methode wird zweckmäßigerweise angewandt, wenn die Wirkstoffe bei höheren Temperaturen instabil sind.

Sowohl bei der Sprühtrocknung als auch bei der Gefriertrocknung arbeitet man so, dass nur eine sehr geringe Restfeuchte in der Pulver-Formulierung verbleibt. Im allgemeinen wird soweit getrocknet, dass die Restfeuchte unter 1 % liegt.

25 Wird bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bereits im Schritt (a) wässrige Polyvinylalkohol Lösung als Zusatzstoff zugefügt, so erübrigt sich die Zugabe dieses Kapselbildenden Hüllmaterials im Schritt (d).

Die Mengen an den einzelnen Bestandteilen werden bei der Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens so gewählt, dass die Komponenten in der resultierenden Pulver-Formulierung in den schon oben angegebenen Verhältnissen vorhanden sind.

- 5 Das erfundungsgemäße Verfahren kann sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich durchgeführt werden.

Zur Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens dient bevorzugt eine neue Apparatur, bestehend aus

- 10
- eine Pumpe, die geeignet ist, um ein kompressibles Fluid unter Druck einzubringen in
 - einem mit Rührwerk versehenen, druckfesten Behälter, der über
 - eine zur Druckerzeugung geeignete Pumpe mit
- 15
- einem Wärmeaustauscher verbunden ist,
 - an welchen ein Strahldispersator angeschlossen ist, von dem
 - eine mit einem Ventil verschließbare Rohrleitung zurück in den Behälter führt und von dem eine Rohrleitung zu
 - einem mit Pumpe versehenen Kühlkreislauf führt, dessen Ausgangsleitung
- 20
- mit
 - einer Dosierpumpe sowie gegebenenfalls mit einem Mischbehälter verbunden ist und wobei an die davon weiterführende Rohrleitung
 - ein Sprühtrockner angeschlossen ist.
- 25 Eine schematische Darstellung der erfundungsgemäßen Apparatur ist in Abbildung 1 wiedergegeben. In dieser Abbildung bedeuten

- 1 = Dosierpumpe für kompressibles Fluid
- 2 = mit Rührwerk versehener, druckfester Behälter
- 3 = zur Druckerzeugung geeignete Pumpe
- 4 = Wärmeaustauscher
- 5 = Strahldispersgator
- 6 = Ventil
- 7 = Kühler im Kühlkreislauf
- 8 = in den Kühlkreislauf eingebaute Pumpe
- 9 = Dosierpumpe für die Zufuhr von Lösung
- 10 = Sprühtrockner

Die einzelnen Teile der erfindungsgemäßen Apparatur sind bekannt. Ihre Anordnung in der angegebenen Weise ist jedoch neu.

- 15 Bei dem Wärmeaustauscher 4 handelt es sich um ein Gerät, das ein schnelles Erhitzen der eintretenden Suspension auf die gewünschte Temperatur ermöglicht.

Der Strahldispersgator 5 ist so konstruiert, dass die eintretende Emulsion über eine Düse dispergiert wird. Die Feinteiligkeit der erzeugten Dispersion ist abhängig vom 20 Homogenisierdruck und von der verwendeten Düse. Je kleiner die Düsenbohrung ist, desto feinteiliger ist die erhaltene Dispersion. Im allgemeinen verwendet man Düsen, deren Bohrungen zwischen 0,1 und 1 mm, vorzugsweise zwischen 0,2 und 0,7 mm liegen.

- 25 Bei dem mit Pumpe 8 verschenen Kühlkreislauf 7 handelt es sich um eine Vorrichtung, die geeignet ist, die Abkühlzeit der eintretenden Emulsion zu minimieren. Dabei wird die durch den Kühler 7 fließende Emulsion mit Hilfe der Pumpe 8 mit etwa dem zehnfachen Umpumpstrom rezirkuliert. Durch diesen Kühlkreislauf wird eine Abkühlung der eingeschleusten Emulsion im Bereich von Millisekunden durch 30 Quenching sichergestellt.

Bei der Pumpe 9 handelt es sich um eine Dosiervorrichtung, die an der vom Kühlkreislauf wegführenden Rohrleitung angeschlossen ist. Dabei kann an dieser Stelle der Apparatur auch ein zusätzlicher Mischbehälter mit Rührwerk eingebaut sein.

5

Bei dem Sprühtrockner 10 handelt es sich um eine Vorrichtung dieses Typs, die so beschaffen ist, dass die Dispersion entspannt werden kann und somit das kompressible Fluid entweicht, und dass der eintretenden wässrigen Lösung das Wasser entzogen werden kann. Der Sprühtrockner kann auch durch einen 10 Gefriertrockner ersetzt sein.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens unter Verwendung der erfindungsgemäßen Apparatur geht man im einzelnen so vor, dass man im ersten 15 Schritt einen oder mehrere feste Wirkstoffe mit kristalliner Struktur sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe in feinteiligem Zustand im Behälter 2 in einem Gemisch aus Wasser und Dispergiermittel suspendiert. Dabei können die Komponenten in vormahlem Zustand zusammengegeben werden. Es ist aber auch möglich, eine Zerkleinerung der Bestandteile nach dem Vermischen mit Hilfe eines Rotor/Stator-Dispergators, einer Kolloidmühle oder einer Perlmühle durchzuführen.

20

Zu der so hergestellten Suspension wird mit der Pumpe 1 ein kompressibles Fluid in den Behälter 2 unter Druck zugesetzt.

Die so hergestellte Dispersion wird mit der Pumpe 3 über den Wärmeaustauscher 4 25 in den nachgeschalteten Strahldispersator 5 gefördert. Dabei hat die Pumpe neben der Förderung auch die Aufgabe, den notwendigen Dispergierdruck aufzubauen.

Vor Eintritt in den Strahldispersator 5 wird die Dispersion im Wärmeaustauscher 4 schnell auf eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes der festen Phase erhitzt, so 30 dass kurzzeitig eine Emulsion entsteht. Diese wird dann im Strahldispersator 5 fein-

teilig homogenisiert und unmittelbar nach der Passage durch den Strahldispersator im Kühlkreislaufsystem 7/8 abgekühlt. Um die Abkühlzeit möglichst kurz zu halten, wird die Dispersion in den Kühler 7 geleitet und mit der Pumpe 8 mit etwa dem zehnfachen Umpumpstrom rezirkuliert. Durch die Kühlslleife wird durch Quenching 5 erreicht, dass eine Abkühlung der Emulsion in einem Zeitraum von Millisekunden erfolgt und die Wirkstoffpartikel amorph erstarrn.

Nach dem Passieren des Kühlkreislaufes wird über die Dosierpumpe 9 eine wässrige Lösung von Polyvinylalkohol sowie gegebenenfalls weiteren Hüllmaterialien 10 und/oder anderen Zusatzstoffen zu der Dispersion von amorphen Partikeln gegeben. In einer besonderen Variante des Verfahrens ist es aber auch möglich, die zum Einkapseln der amorphen Partikel dienende Polyvinylalkohol-Lösung bereits im Kühlkreislauf 7/8 oder schon im Ansatzbehälter 2 zuzugeben.

- 15 Die so vorstabilisierte Lösung wird unmittelbar anschließend in den Sprühtrockner 10 eingeleitet und entspannt, wo das kompressible Fluid entweicht und der Dispersion das Wasser entzogen und die Wirkstoffpartikel von Hüllmaterial eingekapselt werden.
- 20 Es entsteht jeweils ein freifließendes Pulver. Die Partikelgröße hängt in der angegebenen Weise von den Verdüsnungsbedingungen im Strahldispersator ab.

In einer Variante des Verfahrens wird zwischen dem Strahldispersator 5 und dem Kühlkreislauf 7/8 ein Teilstrom entnommen und über das Ventil 6 in den Behälter 2 25 zurückgeführt. Durch diese Kreislaufführung ist es möglich die Dispersion mehrfach über den Strahldispersator zu homogenisieren. Bei der Kreislauffahrweise kann die Temperierung der Dispersion statt über den Wärmetauscher 4 auch über den Behälter 2 erfolgen.

Bei den erfindungsgemäßen Formulierungen handelt es sich um redispersierbare Pulver, die aus feinteiligen Wirkstoffpartikeln bestehen, welche von Hüllmaterial eingekapselt sind, wobei die Kapseln wiederum in Hüllmaterial eingebettet sind.

5 Die erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen sind auch bei längerer Lagerung stabil. Sie lassen sich durch Einröhren in Wasser in homogene Spritzflüssigkeiten überführen. Die Anwendung dieser Spritzflüssigkeiten erfolgt nach üblichen Methoden, also zum Beispiel durch Verspritzen, Gießen oder Injizieren. Außerdem ist es möglich, die Pulver zu granulieren, zu Tabletten, Pasten oder anderen Darreichungs-
10 formen zu verarbeiten.

Die Aufwandmenge an den erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen kann innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Sie richtet sich nach den jeweils vorhandenen Wirkstoffen und nach deren Gehalt in den Formulierungen.

15 Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen lassen sich Wirkstoffe in besonders vorteilhafter Weise ausbringen. Die enthaltenen Wirkstoffe sind leicht bioverfügbar und entfalten eine biologische Wirksamkeit, die wesentlich besser ist als diejenige herkömmlicher Formulierungen, in denen die aktiven Komponenten in
20 kristallinem Zustand vorliegen.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiel 1

In einem Behälter wurden 3 Liter einer Suspension bestehend aus

- 5 Gewichtsteilen des Wirkstoffes HEC 5725
5 Gewichtsteilen Emulgator (Phosphorsäure-Mono-Diester-Gemisch eines
Tristyrylphenoolethoxylates mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Einheiten,
Handelsname Soprophor® 3D33),
90 Gewichtsteilen Wasser
gemischt und mit Hilfe eines Rotor/Stator-Systems so dispergiert, dass die
10 Partikelgröße zwischen 1 und 10 μm lag. In einem Druckbehälter wurden zu der so
hergestellten Suspension 600 g CO₂ eingepumpt. Die Dispersion wurde bei einem
Kreislaufstrom von 180 l/h, einem Systemdruck von 54 bar und einer Temperierung
auf 70 °C unter einem Homogenisierdruck von 50 bar über einen Strahldispersator
15 mit einer Düsenbohrung von 0,2 mm gefördert. Nach ca. 5 Umpumpzyklen wurde
die Pumpe abgestellt und der Behälterinhalt mit 1,2 Litern einer 25 gew.-%igen
Lösung von Polyvinylalkohol (Mowiol® 3-83 der Fa. Clariant) in Wasser vermischt
und unmittelbar anschließend über eine Hohlkegeldüse in einen Sprühtrockner
entspannt, wobei das CO₂ entwich, und bei einer Abluft-Temperatur von <80°C
getrocknet. Man erhielt ein frei fließendes Pulver, dass in Wasser redispersiert
20 werden konnte. Die Partikelgröße der Dispersion betrug 0,2 μm . Die
Partikelmorphologie war amorph. Durch die Trocknung des Pulvers blieb die
Morphologie erhalten

Beispiel 2

- 25 In einem Behälter wurden 2,8 kg einer Suspension bestehend aus
5,4 Gewichtsteilen des Wirkstoffes Ibuprofen
5,4 Gewichtsteilen Emulgator (Tween 80),
21,6 Gewichtsteilen Kapselmaterial (25 gew.-%igen Lösung von Polyvinylalkohol
Mowiol® 3-83 der Fa. Clariant in Wasser),
30 67,6 Gewichtsteilen Wasser

gemischt und mit Hilfe eines Rotor/Stator-Systems so dispergiert, dass die Partikelgröße zwischen 1 und 10 μm lag. In einem Druckbehälter wurden zu der so hergestellten Suspension 470 g CO₂ eingepumpt. Die Dispersion wurde bei einem Kreislaufstrom von 120 kg/h, einem mit Stickstoff aufgeprägten Systemdruck von 80 5 bar und einer Temperierung auf 60 °C unter einem Homogenisierdruck von 50 bar über einen Strahldispersor mit einer Düsenbohrung von 0,2 mm gefördert. Nach ca. 20 Umpumpzyklen wurde die Dispersion über eine Hohlkegeldüse in einen Sprührohrtrockner entspannt, wobei das CO₂ entwich, und bei einer Abluft-Temperatur von <80°C getrocknet. Man erhielt ein frei fließendes Pulver, dass in Wasser 10 redispergiert werden konnte. Die Partikelgröße der Dispersion betrug 0,2 μm . Die Partikelmorphologie war amorph. Durch die Trocknung des Pulvers blieb die Morphologie erhalten

Patentansprüche

1. Pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen, bestehend aus
 - 5 - mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff,
 - mindestens einem Dispergiermittel,
 - Polyvinylalkohol sowie
 - gegebenenfalls Zusatzstoffen
- 10 wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Polyvinylalkohol umhüllt sind, in amorphem Zustand vorliegen und Durchmesser im Nanometer-Bereich aufweisen.
2. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen
 - 15 gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
 - a) mindestens einen bei Raumtemperatur festen Wirkstoff, mindestens ein Dispergiermittel sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe bei Raumtemperatur in Wasser suspendiert,
 - 20 b) mindestens ein kompressibles Fluid unter Druck zugibt,
 - c) die dabei entstehende Suspension soweit aufheizt, dass die enthaltenen festen Komponenten schmelzen,
 - 25 d) die anfallende Dispersion zunächst homogenisiert und dann schnell auf eine Temperatur unterhalb des Erstarrungspunktes der dispergierten Komponenten abkühlt,

- e) danach eine wässrige Lösung von Polyvinylalkohol gegebenenfalls im Gemisch mit weiteren Hüllmaterialien sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe zugibt und die entstehende Dispersion unmittelbar anschließend einer Sprühtrocknung unterwirft.
- 5
3. Verwendung von pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen gemäß Anspruch 1 zur Applikation der enthaltenen Wirkstoffe.
- 10
4. Verfahren zur Applikation von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass man pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls nach vorherigem Verdünnen mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Stoffen auf den Zielorganismus und/oder dessen Lebensraum ausbringt.
- 15 5. Apparatur zur Herstellung von pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen gemäß Anspruch 1, bestehend aus
- Vorrichtung zum Eindosieren eines kompressiblen Fluids unter Druck in

20

 - einem druckfesten, mit Rührwerk versehenen Behälter, der über
 - eine zur Druckerzeugung geeignete Pumpe mit
 - einem Wärmeaustauscher verbunden ist,
 - an welchen ein Strahldispersgator angeschlossen ist, von dem
 - eine mit einem Ventil verschließbare Rohrleitung zurück in den Behälter führt und von dem eine Rohrleitung zu

25

 - einem mit Pumpe versehenen Kühlkreislauf führt, dessen Ausgangsleitung mit
 - einer Dosierpumpe sowie gegebenenfalls mit einem Mischbehälter verbunden ist und wobei an die davon weiterführende Rohrleitung

30

 - ein Sprühtrockner angeschlossen ist.

Verfahren zur Herstellung pulverförmiger Wirkstoff-Formulierungen mit kompressiblen Fluiden

Z u s a m m e n f a s s u n g

Neue pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen, die aus

- mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff,
- mindestens einem Dispergiermittel,
- Polyvinylalkohol sowie
- gegebenenfalls Zusatzstoffen

bestehen, wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Polyvinyl-alkohol umhüllt sind, in amorphem Zustand vorliegen und Durchmesser im Nanometer-Bereich aufweisen, ein Verfahren zur Herstellung der neuen Formulierungen unter Einsatz kompressibler Fluide und deren Verwendung zur Applikation der enthaltenen Wirkstoffe

sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Herstellungsverfahrens.

EXHIBIT C

Rainer Bellinghausen 20.06.02 16:27	An: Elmar Bramer-Weger/ Kopie: Bernd Klinksiek, Lars Obendorf/ Thema: LeA36130 - 2002-06-18
--	--

Besprechung vom 18.6.02 Bramer-Weger, Klinksiek, Bellinghausen

Nachrechnung:

1. Was ist amorph:

Unter amorph wird hier verstanden, dass bei der DSC-Analyse keine Phasenumwandlung bei Überschreiten des Schmelzpunktes erkannt werden kann. I.d.R. ist dann auch bei der Röntgenspektroskopie keine Kristallphase erkennbar.

2. Bild 1 ohne Kühlung 7 u. 8:



LeA 36130 Bayerverfahren CO2 Abb.1

3. Für Vertrag mit [REDACTED] ([REDACTED] vertrag Teil 2, bisher [REDACTED] Vertrag):



Arbeitsplan.doc



hier die ursprünglichen Verträge mit [REDACTED], siehe Mail vom 15.5.: [REDACTED] ([REDACTED])



Mit freundlichen Grüßen / Best Regards

Rainer Bellinghausen

Bayer AG Leverkusen
ZT-TE-FVT
Leverkusen, E 41
Tel.: +49 214 [REDACTED]
Fax: +49 214 [REDACTED]
E-Mail: [REDACTED]
Internet : <http://www.bayer-ag.de>

"Meeting dated 18.06.02 Bramer-Weger, Klinksiek, Bellinghausen

Supplements:

1. What's amorphous

Under the present conditions, amorphous is understood as that in a DSC-analysis no phase-transition can be seen at transgression of the melting point. Generally, under these circumstances in a X-ray spectroscopy a crystalline phase can neither be detected.

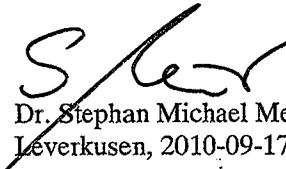
2. Picture 1 without cooling 7 and 8:

<File>

(...)

With kindest regards...."

I, Dr. Stephan Michael Meier, a citizen of Germany and fluent in both English and German language, hereby declare that the foregoing translation was made by me to my best knowledge



Dr. Stephan Michael Meier

Leverkusen, 2010-09-17

EXHIBIT D

Intern



Dr. E. Bramer-Weger

Telefon: [REDACTED]
Telefax: [REDACTED]

Geb.: [REDACTED]
Leverkusen

BPO-LP
Patents and Licensing

Herrn
Dr. Rainer Bellinghausen
BTS-PT-FVT

Geb. [REDACTED], Leverkusen

Leverkusen, 2002-08-16

Geplanter Neuanmeldung: Le A 36 130
„Schmelzedispersierung mit überkritischem Fluid“

Sehr geehrter Herr Dr. Bellinghausen,

als Anlage übersende ich Ihnen den überarbeiteten Entwurf zu der obengenannten
Neuanmeldung mit der Bitte um kritische Durchsicht, Ergänzung und Korrektur. Bitte ändern
Sie auch die Figur wie vorgeschlagen.

Bei der Bearbeitung sind noch folgende Fragen offen geblieben:

1. Sind die auf Seite 16 genannten Redispersiermittel identisch mit Dispersiermittel B)?
2. Fügen Sie bitte die Definition für „amorph“ auf Seite 4 hinzu.
3. Prüfen Sie insbesondere noch einmal die auf Seite 17 genannten
Teilchendurchmesser für die Partikelgrößen.
4. Was wird auf Seite 19 Zeile 2 unter kurzfristig verstanden?
5. Was bedeutet auf Seite 25 HEC 5725?
6. Bitte fügen Sie noch wie besprochen eine Aufzählung geeigneter Aromastoffe der
Wirkstoffdefinition hinzu.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. E. Bramer-Weger

BPO Patents and Licensing

Anlage: Anmeldungsentwurf mit Figur

"Mister

Dr. Rainer Bellinghausen

(...)

Leverkusen, 2002-08-16

Intended new application for a patent: Le A 36130

"Melt dispersion using a supercritical fluid"

Dear Dr. Bellinghausen,

As an enclosure to this, I hereby transmit a revised draft to the aforementioned new application and kindly ask you to critically review the application and to amend as well as correct it. Please also modify the figure as proposed.

While working on it, the following questions remained:

1. Are the dispersing agents mentioned on page 16 identical to the dispersing agent B)?
2. Please add the definition of "amorphous" on page 4.
3. Particularly cross-check the particle diameters mentioned on page 17.
4. What's understood under the term "rapid" on page 19, lines 2?
5. What's the meaning of HEC 5725 on page 25?
6. Please also add -- as discussed -- an enumeration of suitable flavoring agents to the definition of active agents.

With kindest regards

(...)

Enclosure: Application draft with figure"

I, Dr. Stephan Michael Meier, a citizen of Germany and fluent in both English and German language, hereby declare that the foregoing translation was made by me to my best knowledge


Dr. Stephan Michael Meier
Leverkusen, 2010-09-17

EXHIBIT E

Page 28, line 29 to page 29, line 22

"9. Process for the production of a pulvurulent active substance formulation, particularly one as to claims 1 to 8, by combination of melt dispersing and -homogenization of active substances with subsequent drying characterized by

- a) suspending at least one active substance A) which is solid at room temperature, at least one dispersing agent B) as well as optionally an additive C) in an aqueous phase,
- b) adding to the suspension at least one compressible fluid D) in a supercritical state and under pressure,
- c) heating the mixture formed in b) to such an extent that the solid components in said mixture are liquefied,
- d) homogenizing the formed dispersion and adding an aqueous solution of a coating material E), particularly a Polyvinylalcohol, optionally in mixture with other coating materials E) as well as optionally an additive C),
- e) rapidly depressurizing the dispersion and, particularly while simultaneously subjecting it to drying, preferably spray-drying or freeze-drying, particularly preferably spray-drying.

10. Process according to claim 9 wherein step a) is conducted at a temperature of from 10°C to 30°C, preferably at room-temperature."

Page 9, line 12 to page 10 line 11

"As dispersing agent B) according to the present invention all conventional non-ionogenic, anionic, cationic und "zwitterionic" substances with suitable surface active properties are eligible, which are usually used in similar compositions. Members of these groups of substances are reaction products of fatty acids, fatty acid esters, fat-alcohols, fat-amines, alkyle-phenoles or alkyle-aryle-phenoles with ethylene-oxide and/or propylene-oxide, as well as their sulfuric acid esters, phosphoric acid-mono-esters und phosphoric acid-di-esters, and reaction products of ethylene-oxide with propylene-oxide, furthermore alkylsulfonates, alkylsulfates, arylsulfates, Tetra-alkylammonium-halides, Triacyl-aryl-ammonium-halides and alkylamine-sulfonates. The dispersing agents B) may be used alone or in mixture. Preferably reaction products of castor oil with ethylene-oxide in a molar ration of 1:20 to 1:60, reaction products of C6-C20-alcohols with ethylene-oxide in a molar ration of 1:5 to 1:50, reaction products von fat-amines with ethylene-oxide in a molar ration of 1:2 bis 1:20, reaction products 1 mole Phenole with 2 to 3 mole Styrene and 10 to 50 moles ethylene-oxide, reaction products of C8-C12-Alkylene-phenoles with ethylene-oxide in a molar ration of 1:5 to 1:30, Alkylene-glycosides, C8-C16-Alkylene-benzene-sulfonic-acid-salts, such as e.g. Calcium-, Monoethanolammonium-, Di-ethanolammonium- and Triethanolammonium-salts are used."

I, Dr. Stephan Michael Meier, a citizen of Germany and fluent in both English and German language, hereby declare that the foregoing translation was made by me to my best knowledge


Dr. Stephan Michael Meier
Leverkusen, 2010-09-17

Verfahren zur Herstellung pulverförmiger Wirkstoff-Formulierungen mit kompressiblen Fluiden

Das Verfahren ist ein neuartiges Dispergierverfahren zur Herstellung von feinteiligen Wirkstoffpartikeln unter Einsatz von CO₂ und zur Herstellung von Emulsionen aus 5 hochviskosen Ölen.

Das Verfahren ist eine Weiterentwicklung der Schmelzedispersierung, wie sie in der Deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 10 151 392.5 beschrieben ist. Bei der Schmelzedispersierung wird eine Feststoff-Suspension oberhalb des Schmelzpunktes der Suspension erhitzt, anschließend feinteilig emulgiert und danach 10 rasch abgekühlt, so dass eine feinteilige, amorphe Dispersion entsteht.

Bei der Dispersionsherstellung mit kompressiblen Fluiden ist das Aufschmelzen und Emulgieren bei niedrigeren Temperaturen möglich, also produktsschonender. Zurückzuführen ist dieser Effekt vermutlich darauf, dass das kompressive Fluid sich 15 im Wirkstoff löst, die Schmelztemperatur herabsetzt und die Viskosität der Schmelze erniedrigt.

Das CO₂ basierte Verfahren ist daher für temperaturempfindliche Substanzen, bei denen die herkömmliche Schmelze-Dispersierung nicht einsetzbar ist, eine denkbare Alternative.

Durch den Einsatz von CO₂ gelingt es ferner, hochviskose Öle feinteilig zu 20 emulgieren. Ursache ist vermutlich die Eignung von kompressiblen Fluiden als Lösungsmittel für das Öl, so dass die hohe Viskosität reduziert wird.

Aus der Literatur (z.B. *Chem. Eng. Proc. 2000, 39, 19-28, Chem. Ing. Tech. 1997, 69, 298-311*) sind eine Vielzahl von Verfahren zur Herstellung feiner Partikel mit 25 kompressiblen Fluiden bekannt.

Im wesentlichen wird zwischen Verfahrensgruppen unterschieden, bei denen

1. das überkritische Fluid als Antisolvent wirkt und die Partikelerzeugung durch Fällung/Kristallisation aus einer Substanzlösung erfolgt (GAS, PCA, SEDS),

2. das überkritische Fluid Lösungsmittel ist und die Partikel beim Entspannen des Fluides in einen Behälter entstehen (RESS),
3. das überkritische Fluid in Substanzschmelzen oder Suspensionen gelöst wird und beim Entspannen des Substanz-Fluid-Gemisches in einen Behälter feinteilige Partikel entstehen (PGSS, CPCSP, CPF).

Die Wirkungsweise der Verfahren kann auf Phänomene wie Lösungsmittelleigenschaften der komprimierten bzw. überkritischen Fluide, Absenken von Schmelzpunkten, Viskositätsniedrigung, erhöhte Diffusions- und Stoffübergangskoeffizienten etc. zurückgeführt werden. Da meist Kombinationen der Phänomene vorliegen, lassen sich die Verfahren nicht immer eindeutig kategorisieren. Marr und Gamse (*Chem. Eng. Proc. 2000, 39, 19-28*) geben einen allgemeinen Überblick zur Nutzung von überkritischen Fluiden in industriellen Prozessen. Auf die Herstellung von Mikropartikeln mit komprimierten Gasen gehen Bungert et al. (*Chem. Ing. Tech. 1997, 69, 298-311*) ein.

Beim PGSS-Verfahren (*EP 744 992 A1*) wird ein Feststoff unter dem Gasdruck eines kompressiblen Fluids, das sich im Feststoff löst, aufgeschmolzen und über eine Düse in einen Sprühturm entspannt. Die Mikronisierung erfolgt durch die Explosionswirkung des in der Schmelze gelösten, kompressiblen Fluids. Die Größe der Wirkstoffpartikel liegt im Bereich von 10 µm.

Beim Verfahren nach Mura (*EP 661 091 A1*) wird ein Feststoff zunächst einzeln aufgeschmolzen und anschließend in überkritischen Fluiden dispergiert. Die 5 Mikronisierung erfolgt ebenfalls über das Entspannen in einen Sprühturm.

Beim Verfahren nach Odell (*US 05 487 965*) wird zunächst eine Suspension von Feststoffpartikeln in einer Trägerflüssigkeit erzeugt. Diese Suspension wird nun ihrerseits in einem überkritischen Fluid dispergiert und anschließend für die 10 Mikronisierung entspannt.

Es wurden nun neue, pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen gefunden, die aus

- 5 - mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff A),
 - mindestens einem Dispergiermittel B),
 - Hüllmaterial E) sowie
 - gegebenenfalls Zusatzstoffen C)

10 bestehen, wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Hüllmaterial E) insbesondere Polyvinylalkohol umhüllt sind, insbesondere in amorphem Zustand vorliegen und einen mittleren Durchmesser im Bereich von kleiner 1 μm , bevorzugt $\leq 0,5 \mu\text{m}$, besonders bevorzugt $\leq 0,3 \mu\text{m}$ aufweisen.

Weiterhin wurde gefunden, dass sich die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen herstellen lassen, indem man

- 15 a) mindestens einen bei Raumtemperatur festen Wirkstoff A), mindestens ein Dispergiermittel B) sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe C) insbesondere bei Raumtemperatur in wässriger Phase suspendiert,
- 20 b) der dabei entstehenden Suspension mindestens ein kompressibles Fluid D) im überkritischen Zustand unter Druck hinzusetzt,
- c) die in b) entstehende Mischung soweit aufheizt, dass die enthaltenen festen Komponenten verflüssigen,
- 25 d) die anfallende Dispersion homogenisiert und dann eine wässrige Lösung von Hüllmaterial E), insbesondere von Polyvinylalkohol, gegebenenfalls im Gemisch mit anderem Hüllmaterial E) sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe C) zugibt,

- e) die Dispersion schlagartig entspannt und, insbesondere gleichzeitig, einer Trocknung, bevorzugt einer Sprühtröcknung oder Gefriertrocknung, besonders bevorzugt einer Sprühtröcknung unterwirft.
- 5 Schließlich wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen sehr gut zur Applikation der darin enthaltenen Wirkstoffe geeignet sind.

Unter amorphem Zustand im Sinne der Erfindung wird hier verstanden, dass ???

10

Geeignete Fluide D) im Sinne der Erfindung sind insbesondere Fluide ausgewählt aus der Gruppe Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere Methan, Ethan, Propan, Butan, Pentan, n-Hexan, i-Hexan, Kohlendioxid, Freone, Stickstoff, Edelgase, gasförmige Oxide, z.B. N₂O, CO₂, Ammoniak, Alkohole mit 1 bis 4
15 C-Atomen, insbesondere Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Butanol, halogenierte Kohlenwasserstoffe oder Mischungen der vorgenannten Stoffe.

20

Es ist als äußerst überraschend zu bezeichnen, dass die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen wesentlich stabiler sind als die konstitutionell ähnlichen, vorbekannten Zubereitungen, die durch Schmelzdispersierung zugänglich sind, in denen die einzelnen Partikel aber nicht eingekapselt sind. Unerwartet ist die Stabilität der erfindungsgemäßen Formulierungen auch deshalb, weil damit zu rechnen war, dass sich die Polyvinylalkohol-Schicht in Wasser löst und der Wirkstoff A) dann rekristallisiert. Im Gegensatz zu den Erwartungen tritt dieser Effekt aber
25 nicht ein.

30

Die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Zubereitungen zeichnen sich außerdem durch eine Reihe von Vorteilen aus. So ist der Wirkstoffanteil im Vergleich zu entsprechenden vorbekannten Formulierungen sehr hoch. Das bedeutet, dass bereits eine geringe Menge an Formulierung ausreicht, um das gewünschte

Quantum an aktiver Komponente zu applizieren. Vorteilhaft ist auch, dass sich die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen vor der Anwendung problemlos wieder dispergieren lassen und die Bioverfügbarkeit der aktiven Komponenten auf dem nach der Herstellung erreichten, hohen Niveau erhalten bleibt.

5 Günstig ist schließlich, dass die thermische Belastung der Wirkstoffe A) bei der Herstellung der Formulierungen noch niedriger ist als in dem in DE 10 151 392.5 beschriebenen Verfahren ist.

10 Als Wirkstoffe A), die in den erfindungsgemäßen, pulverförmigen Formulierungen enthalten sind, kommen jeweils bei Raumtemperatur feste pharmazeutische Wirkstoffe, agrochemische Wirkstoffe und Aromen in Frage.

Als Beispiele für pharmazeutische Wirkstoffe A) seien Ibuprofen, Clotrimazol, Fluconazol, Indoxacarb und Ciprofloxazin genannt.

15 Unter agrochemischen Wirkstoffen A) sind im vorliegenden Zusammenhang alle zur Pflanzenbehandlung üblichen Substanzen zu verstehen, deren Schmelzpunkt oberhalb von 20°C liegt. Vorzugsweise genannt seien Fungizide, Bakterizide, Insektizide, Akarizide, Nematizide, Molluskizide, Herbizide und Pflanzenwuchsregulatoren.

20 Als Beispiele für Fungizide seien genannt:
2-Anilino-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin; 2',6'-Dibromo-2-methyl-4'-trifluoromethoxy-4'-trifluoromethyl-1,3-thiazol-5-carboxanilid; 2,6-Dichloro-N-(4-trifluoromethylbenzyl)-benzamid; (E)-2-Methoximino-N-methyl-2-(2-phenoxyphenyl)-acetamid; 8-Hydroxychinolinsulfat; Methyl-(E)-2-[6-(2-cyanophenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-phenyl}-3-methoxyacrylat; Methyl-(E)-methoximino[alpha-(o-tolyloxy)-o-tolyl]-acetat; 2-Phenylphenol (OPP), Ampropylfos, Anilazin, Azaconazol, Benalaxyl, Benodanil, Benomyl, Binapacryl, Biphenyl, Bitertanol, Blasticidin-S, Bromuconazole, Bupirimate, Buthiobate,

Calciumpolysulfid, Captafol, Captan, Carbendazim, Carboxin, Chinomethionat (Quinomethionat), Chloroneb, Chloropicrin, Chlorothalonil, Chlozolinat, Cufaneb, Cymoxanil, Cyproconazole, Cyprofuram, Carpropamid, Dichlorophen, Diclobutrazol, Dichlofuanid, Diclomezin, Dicloran, Diethofencarb, 5 Difenconazol, Dimethirimol, Dimethomorph, Diniconazol, Dinocap, Diphenylamin, Dipyrithion, Ditalimfos, Dithianon, Dodine, Drazoxolon, Epoxyconazole, Ethirimol, Etridiazol, Fenarimol, Fenbuconazole, Fenfuram, Fenitropan, Fenpiclonil, Fentinacetat, Fentinhydroxyd, Ferbam, Ferimzone, Fluazinam, Fludioxonil, Fluoromide, Fluquinconazole, 10 Flusilazole, Flusulfamide, Flutolanil, Flutriafol, Folpet, Fosetyl-Aluminium, Fthalide, Fuberidazol, Furalaxyl, Furmecyclo, Fenhexamid, Guazatine, Hexachlorobenzol, Hexaconazol, Hymexazol, Imazalil, Imibenconazol, Iminoctadin, Iprobenfos (IBP), Iprodion, Isoprothiolan, 15 Iprovalicarb, Kasugamycin, Mancopper, Mancozeb, Maneb, Mepanipyrim, Mepronil, Metalaxyl, Metconazol, Methasulfocarb, Methfuroxam, Metiram, Metsulfovax, Myclobutanil, Nickeldimethyldithiocarbamat, Nitrothal-isopropyl, Nuarimol, 20 Ofurace, Oxadixyl, Oxamocarb, Oxycarboxin, Pefurazoat, Penconazol, Pencycuron, Phosdiphen, Pimaricin, Piperalin, Polyoxin, Probenazol, Prochloraz, Procymidon, Propamocarb, Propiconazole, Propineb, Pyrazophos, Pyrifenoxy, Pyrimethanil, Pyroquilon, Quintozene (PCNB), Quinoxyfen, 25 Tebuconazol, Tecloftalam, Tecnazen, Tetraconazol, Thiabendazol, Thicyofen, Thio-phanat-methyl, Thiram, Tolclophos-methyl, Tolyfluanid, Triadimefon, Triadimenol, Triazoxid, Trichlamid, Tricyclazol, Triflumizol, Triforin, Triticonazol, Trifloxystrobin, Validamycin A, Vinclozolin, 30 Zineb, Ziram,

- 2-[2-(1-Chlor-cyclopropyl)-3-(2-chlorphenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-[1,2,4]-triazol-3-thion
3-(1-[2-(4-[2-Chlorphenoxy)-5-fluorpyrimid-6-yloxy)-phenyl]-1-(methoximino)-methyl)-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin und
5 2-(2-[6-(3-Chlor-2-methyl-phenoxy)-5-fluor-pyrimid-4-yloxy]-phenyl)-2-methoximino-N-methyl-acetamid.

Als Beispiele für Bakterizide seien genannt:

- 10 Bronopol, Dichlorophen, Nitrapyrin, Octhilinon, Furancarbonsäure, Oxytetracyclin, Probenazol, Tecloftalam.

Als Beispiele für Insektizide, Akarizide und Nematizide seien genannt:

- 15 Abamectin, Acephat, Acrinathrin, Alanycarb, Aldicarb, Alphamethrin, Amitraz, Avermectin, AZ 60541, Azadirachtin, Azinphos A, Azinphos M, Azocyclotin, 4-Bromo-2-(4-chlorphenyl)-1-(ethoxymethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile, Bendiocarb, Benfuracarb, Bensultap, Betacyfluthrin, Bifenthrin, BPMC, Brofenprox, Bromophos A, Bufencarb, Buprofezin, Butocarboxin, Butylpyridaben,
20 Cadusafos, Carbaryl, Carbofuran, Carbophenothion, Carbosulfan, Cartap, Chloethocarb, Chloretoxyfos, Chlorfluazuron, Chlormephos, N-[(6-Chloro-3-pyridinyl)-methyl]-N'-cyano-N-methyl-ethanimidamide, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos M, Cis-Resmethrin, Clopythrin, Clofentezin, Cyanophos, Cycloprothrin, Cyfluthrin, Cyhalothrin, Cyhexatin, Cypermethrin, Cyromazin,
25 Deltamethrin, Demeton-M, Demeton-S, Demeton-S-methyl, Diafenthiuron, Diazinon, Dichlofenthion, Dichlorvos, Dicliphos, Dicrotophos, Diethion, Dislubenzuron, Dimethoat, Dimethylvinphos, Dioxathion, Emamectin, Esfenvalerat, Ethiofencarb, Ethofenprox, Ethoprophos, Fenamiphos, Fenazaquin, Fenbutatinoxid, Fenobucarb, Fenothiocarb, Fenoxy carb,
30 Fenpropathrin, Fenpyrad, Fenpyroxim, Fenvalerate, Fipronil, Fluazuron, Flucycloxuron, Flucythrinat, Flufenoxuron, Flufenprox, Fluvalinate, Fonophos, Formothion, Fosthiazat, Fubfenprox, Furathiocarb,

- HCH, Heptenophos, Hexaflumuron, Hexythiazox,
Imidaclorpid, Iprobenfos, Isazophos, Isofenphos, Isoprocarb, Isoxathion, Ivermectin,
Lambda-cyhalothrin, Lufenuron,
Mecarbam, Mevinphos, Mesulfenphos, Metaldehyd, Methacrifos, Methamidophos,
5 Methidathion, Methiocarb, Methomyl, Metolcarb, Milbemectin, Monocrotophos,
Moxidectin,
Naled, NC 184, Nitenpyram,
Oxamyl, Oxydeprofos,
Permethrin, Phosalon, Phosmet, Phoshamidon, Pirimicarb, Profenophos, Promecarb,
10 Propaphos, Propoxur, Prothiophos, Prothoat, Pymetrozin, Pyrachlophos, Pyridaphenthion, Pyresmethrin, Pyrethrum, Pyridaben, Pyrimidifen, Pyriproxifen,
Quinalphos,
Salithion, Sebufos, Silafluofen, Sulfotep,
Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tebupirimiphos, Teflubenzuron, Tefluthrin, Temephos,
15 Terbam, Tetrachlorvinphos, Thiacloprid, Thiafenox, Thiamethoxam, Thiodicarb, Thifanox, Thiometon, Thuringiensin, Tralomethrin, Transfluthrin, Triarathen, Triazuron, Trichlorfon, Triflumuron, Trimethacarb,
Vamidothion, XMC, Xylylcarb, Zetamethrin.
- 20 Als Beispiele für Molluskizide seien Metaldehyd und Methiocarb genannt.
- Als Beispiele für Herbizide seien genannt:
Anilide, wie z.B. Diflufenican und Propanil; Arylcabonsäuren, wie z.B. Dichlorpicolinsäure, Dicamba und Picloram; Aryloxyalkansäuren, wie z.B. 2,4-D, 2,4-DB, 2,4-
25 DP, Fluroxypyr, MCPA, MCPP und Triclopyr; Aryloxy-phenoxy-alkansäureester, wie z.B. Diclofop-methyl, Fenoxaprop-ethyl, Haloxifop-methyl und Quizalofop-ethyl; Azinone, wie z.B. Chloridazon und Norflurazon; Carbamate, wie z.B. Chlorpropham, Desmedipham, Phenmedipham und Propham; Chloracetanilide,
30 wie z.B. Alachlor, Metazachlor, Pretilachlor und Propachlor; Dinitroaniline, wie z.B. Oryzalin, Pendimethalin und Trifluralin; Diphenylether, wie z.B. Acifluorfen,

Bifenox, Fluoroglycofen, Fomesafen, Halosafen, Lactofen und Oxyfluorfen; Harnstoffe, wie z.B. Chlortoluron, Diuron, Fluometuron, Isoproturon, Linuron und Methabenzthiazuron; Hydroxylamine, wie z.B. Alloxydim, Clethodim, Cycloxydim, Sethoxydim und Tralkoxydim; Imidazolinone, wie z.B. Imazethapyr, Imazamethabenz, Imazapyr und Imazaquin; Nitrile, wie z.B. Bromoxynil, Dichlobenil und Ioxynil; Oxyacetamide, wie z.B. Mefenacet; Sulfonylharnstoffe, wie z.B. Amidosulfuron, Bensulfuron-methyl, Chlorimuron-ethyl, Chlorsulfuron, Cinosulfuron, Metsulfuron-methyl, Nicosulfuron, Primisulfuron, Pyrazosulfuron-ethyl, Thifensulfuron-methyl, Triasulfuron und Tribenuron-methyl; Thiolcarbamate, wie z.B. Butylate,

5 Cycloate, Diallate, EPTC, Esprocarb, Molinate, Prosulfocarb und Triallate; Triazine, wie z.B. Atrazin, Cyanazin, Simazin, Simetryne, Terbutryne und Terbutylazin; Triazinone, wie z.B. Hexazinon, Metamitron und Metribuzin; Sonstige, wie z.B. Aminotriazol, Benfuresate, Bentazone, Cinmethylin, Clomazone, Clopyralid, Difenzoquat, Dithiopyr, Ethofumesate, Fluorochloridone, Glufosinate, Glyphosate, Iso-

10 xaben, Pyridate, Quinchlorac, Quinmerac, Sulphosate und Tridiphane. Des Weiteren seien 4-Amino-N-(1,1-dimethylethyl)-4,5-dihydro-3-(1-metylethyl)-5-oxo-1H-1,2,4-triazole-1-carboxamide und Benzoësäure,2-(((4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-3-propoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)carbonyl)amino)sulfonyl)-,methylester genannt.

15 20 Als Beispiele für Pflanzenwuchsregulatoren seien Chlorcholinchlorid und Ethephon genannt.

25 Als Dispergiemittel B) kommen im Sinne der Erfindung alle üblichen nichtionogenen, anionischen, kationischen und zwitterionischen Stoffe mit den gewünschten oberflächenaktiven Eigenschaften in Frage, die üblicherweise in derartigen Zubereitungen eingesetzt werden. Zu diesen Stoffen gehören Umsetzungsprodukte von Fettsäuren, Fettsäureestern, Fettalkoholen, Fettaminen, Alkylphenolen oder Alkylarylphenolen mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, sowie deren Schwefelsäureester, Phosphorsäure-mono-ester und Phosphorsäure-di-ester, ferner Umsetzungsprodukte von Ethylenoxid mit Propylenoxid, weiterhin Alkylsulfonate, Alkyl-

sulfate, Arylsulfate, Tetra-alkyl-ammoniumhalogenide, Trialkylaryl-ammoniumhalogenide und Alkylamin-sulfonate. Die Dispergiermittel B) können einzeln oder auch in Mischung eingesetzt werden. Vorzugsweise genannt seien Umsetzungsprodukte von Rizinusöl mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:20 bis 1:60, Umsetzungsprodukte von C₆-C₂₀-Alkoholen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:5 bis 1:50, Umsetzungsprodukte von Fettaminen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:2 bis 1:20, Umsetzungsprodukte von 1 Mol Phenol mit 2 bis 3 Mol Styrol und 10 bis 50 Mol Ethylenoxid, Umsetzungsprodukte von C₈-C₁₂-Alkylphenolen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:5 bis 1:30, Alkylglykoside, C₈-C₁₆-Alkylbenzol-sulfonsäuresalze, wie z.B. Calcium-, Monoethanolammonium-, Di-ethanolammonium- und Tri-ethanolammonium-Salze.

Als Beispiele für nicht-ionische Dispergiermittel B) seien die unter den Bezeichnungen Pluronic PE 10 100 und Pluronic F 68 (Fa. BASF) und Atlox 4913 (Fa. Uniqema) bekannten Produkte genannt. Ferner infrage kommen Tristyrylphenyl-ethoxylate. Als Beispiele für anionische Dispergiermittel B) seien das unter der Bezeichnung Baykanol SL (=Kondensationsprodukt von sulfonierte Ditolyether mit Formaldehyd) im Handel befindliche Produkt der Bayer AG genannt sowie phosphatierte oder sulfatierte Tristyryl-phenol-ethoxylate, wobei Soprophor SLK und Soprophor 4D 384 (Fa. Rhodia) speziell genannt seien.

Beispielhaft genannt als Dispergiermittel B) seien außerdem Copolymerisate aus Ethylenoxid und Propylenoxid, Umsetzungsprodukte von Tristyrylphenol mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, wie Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 24 Ethylenoxid-Gruppen, Tristyrylphenolethoxylat mit durchschnittlich 54 Ethylenoxid-Gruppen oder Tristyrylphenol-ethoxylat-propoxylat mit durchschnittlich 6 Ethylenoxid- und 8 Propylenoxid-Gruppen, weiterhin phosphatierte oder sulfatierte Tristyrylphenol-ethoxylate, wie phosphatiertes Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen, sulfatiertes Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen oder

Ammonium-Salz von phosphatiertem Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen, ferner Lipoide, wie Phospholipid-Natrium-Glycolat oder Lecithin, und auch Liguinsulfonate. Darüber hinaus kommen auch Stoffe mit Netzmittel-Eigenschaften in Betracht. Vorzugsweise genannt seien Alkylphenol-ethoxylate, Dialkyl-sulfosuccinate, wie Di-isoctyl-sulfosuccinat-Natrium, Laurylethersulfate und Polyoxyethylen-sorbitan-Fettsäureester.

Hüllmaterial E) im Sinne der Erfindung sind insbesondere Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Saccharide, bevorzugt Traubenzucker, oligomere Sacchariden, insbesondere Disaccharide, besonders bevorzugt Rohrzucker, oder Polysaccharide.

10

Unter dem Begriff "Polyvinylalkohol" sind im vorliegenden Fall sowohl wasserlösliche Polymerisationsprodukte des Vinylalkohols als auch wasserlösliche, teilverseifte Polymerisate des Vinylacetats zu verstehen. Bevorzugt ist Polyvinylalkohol mit einem mittleren Molekulargewicht (Zahlenmittel) von 10 000 bis 200 000.

15

Als Beispiel genannt sei das unter dem Handelsnamen Mowiol® 3-83 bekannte Produkt der Fa. Clariant. Bevorzugt ist außerdem ein teilverseiftes Polyvinylacetat mit einem mittleren Molekulargewicht (Zahlenmittel) von 13 000 bis 130 000 einem Acetatgruppen-Anteil zwischen 1 und 28 %.

20

Im Falle von Mowiol® 3-83 haben die angegebenen Zahlen die folgenden Bedeutungen: 3 beschreibt die Viskosität einer 4 %-igen wässrigen Lösung bei 20°C in mPa.s, 83 gibt den Verseifungsgrad in mol-% an.

25

Im vorliegenden Fall besonders gut verwendbar sind durch Teilverseifung von Polyvinylacetat erhaltene Polyvinylalkohole mit einem Hydrolysegrad von 72 bis 99 mol-% und einer Viskosität von 2 bis 40 mPa.s, besonders bevorzugt zwischen 3 und 18 mPa.s, gemessen an einer 4 %-igen, wässrigen Lösung bei 20°C. In Betracht kommen dabei sowohl einzelne dieser teilverseiften Polyvinylacetate als auch Gemische.

30

Als Zusatzstoffe C), die in den erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten sein können, kommen Penetrationsförderer, Entschäumer, Kältestabilisatoren, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Redispersiermittel, Sprengmittel, inerte Füllmaterialien und filmbildende Stoffe in Frage.

5

Als Penetrationsförderer kommen im vorliegenden Zusammenhang alle diejenigen Substanzen in Betracht, die üblicherweise eingesetzt werden, um das Eindringen von agrochemischen Wirkstoffen in Pflanzen zu verbessern. Bevorzugt sind Alkanolalkoxylate der Formel

10



in welcher

15

R für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 4 bis 20 Kohlenstoffatomen steht,

AO für einen Ethylenoxid-Rest, einen Propylenoxid-Rest, einen Butylenoxid-Rest oder für Gemische aus Ethylenoxid- und Propylenoxid-Resten steht und

20

m für Zahlen von 2 bis 30 steht.

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanolalkoxylate der Formel

25



in welcher

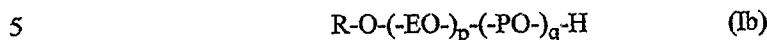
R die oben angegebene Bedeutung hat,

EO für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ steht und

30

n für Zahlen von 2 bis 20 steht.

Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanol-alkoxylate der Formel



in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat,

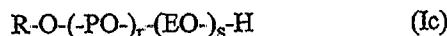
10 EO für $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ steht,

PO für $\text{---CH}_2\text{---CH---O---}$ steht,

p für Zahlen von 1 bis 10 steht und

15 q für Zahlen von 1 bis 10 steht.

Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanol-Alkoxylate der Formel



in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat,

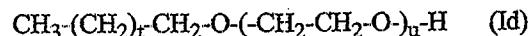
25 EO für $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ steht,

PO für $\text{---CH}_2\text{---CH---O---}$ steht,

r für Zahlen von 1 bis 10 steht und

s für Zahlen von 1 bis 10 steht.

5 Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanol-Alkoxylate der Formel



in welcher

10

t für Zahlen von 8 bis 13 steht

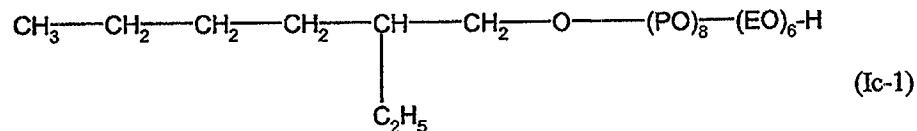
und

15 u für Zahlen von 6 bis 17 steht.

In den zuvor angegebenen Formeln steht

R vorzugsweise für Butyl, i-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, i-Hexyl, n-Octyl, i-Octyl, 2-Ethyl-hexyl, Nonyl, i-Nonyl, Decyl, n-Dodecyl, i-Dodecyl, Lauryl, Myristyl, i-Tridecyl, Trimethyl-nonyl, Palmityl, Stearyl oder Eicosyl.

25 Als Beispiel für ein Alkanol-Alkoxylat der Formel (Ic) sei 2-Ethyl-hexyl-alkoxylat der Formel



in welcher

EO für $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ steht,

PO für $\text{---CH}_2\text{---CH---O---}$ steht und
 |
 CH₃

5 die Zahlen 8 und 6 Durchschnittswerte darstellen.

Besonders bevorzugte Alkanol-Alkoxylate der Formel (Id) sind Verbindungen dieser Formel, in denen

10 t für Zahlen von 9 bis 12 steht und

u für Zahlen von 7 bis 9 steht.

15 Die Alkanol-Alkoxylate sind durch die obigen Formeln allgemein definiert. Bei diesen Substanzen handelt es sich um Gemische von Stoffen des angegebenen Typs mit unterschiedlichen Kettenlängen. Für die Indices errechnen sich deshalb Durchschnittswerte, die auch von ganzen Zahlen abweichen können.

20 Beispielhaft genannt sei Alkanol-Alkoxylat der Formel (Id), in welcher

t für den Durchschnittswert 10,5 steht und

u für den Durchschnittswert 8,4 steht.

25 Die Alkanol-Alkoxylate der angegebenen Formeln sind grundsätzlich bekannt oder lassen sich nach bekannten Methoden herstellen (vgl. WO 98-35 553 A1, WO 00-35 278 A1 und EP 0 681 865 A1).

Als Entschäumer kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht. Bevorzugt sind Silikonöle und Magnesiumstearat.

5 Als Kältestabilisatoren kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Stoffe in Frage. Beispielhaft genannt seien Harnstoff, Glycerin und Propylenglykol.

10 Als Konservierungsmittel kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln dieses Typs einsetzbaren Substanzen in Frage. Als Beispiele genannt seien Preventol® (Fa. Bayer AG) und Proxel®.

15 Als Farbstoffe kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Frage. Beispielhaft genannt seien Titandioxid, Farbruß, Zinkoxid und Blaupigmente sowie Permanentrot FGR.

20 Als Redispergiertmittel kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in festen agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht. Bevorzugt sind Tenside, Quellmittel und Zucker. Beispielhaft genannt seien Lactose, Harnstoff, Polyethylen-glykol und Tetramethylolpropan.

25 Als sogenannte Sprengmittel kommen Substanzen in Frage, die geeignet sind, den Zerfall der erfundungsgemäßen Pulver-Formulierungen beim Vermengen mit Wasser zu beschleunigen. Bevorzugt sind Salze wie Natriumchlorid und Kaliumchlorid.

30 Als inerte Füllmaterialien kommen alle üblicherweise für diesen Zweck z.B. in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht, die nicht als Verdickungsmittel fungieren. Bevorzugt sind anorganische Partikel, wie Carbonate, Silikate und Oxide, sowie auch organische Substanzen, wie Harnstoff-Formaldehyd-Kondensate. Beispielhaft erwähnt seien Kaolin, Rutil, Siliziumdioxid, sogenannte

hochdisperse Kieselsäure, Kieselgele sowie natürliche und synthetische Silikate, außerdem Talkum.

5 Als filmbildende Stoffe kommen üblicherweise für diesen Zweck in Wirkstoff-Formulierungen eingesetzte, wasserlösliche Substanzen in Frage. Bevorzugt sind Gelatine, wasserlösliche Stärke sowie wasserlösliche Copolymeren von Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon.

10 Der Gehalt an den einzelnen Komponenten kann in den pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. So beträgt die Konzentration

- an festen Wirkstoffen A) bevorzugt von 10 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 40 Gew.-%,
- 15 - an Dispergiermittel B) bevorzugt von 5 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 7,5 bis 40 Gew.-%,
- an Hüllmaterial E), insbesondere an Polyvinylalkohol, bevorzugt von 10 bis 20 30 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 30 Gew.-% und
- an Zusatzstoffen C) bevorzugt von 0 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 0 bis 40 Gew.-%.

25 Die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen bestehen aus einer Vielzahl von einzelnen wirkstoffhaltigen Partikeln, die von einer Matrix aus Polyvinylalkohol umgeben sind. Dabei kann der hüllbildende Polyvinylalkohol auch zusätzlich andere wasserlösliche, filmbildende Substanzen enthalten. Die Partikel liegen im amorphen Zustand vor und weisen einen mittleren Durchmesser im 30 Nanometer-Bereich auf. So beträgt der mittlere Teilchendurchmesser (Zahlenmittel)

im allgemeinen bevorzugt 20 bis 2 000 nm, besonders bevorzugt 50 bis 1 000 nm. Der mittlere Teilchendurchmesser der Partikel in den Polyvinylalkohol-Hüllen (= Kapseln) beträgt im allgemeinen 10 bis 1000 nm, vorzugsweise 40 bis 200 nm.

5 Der mittlere Durchmesser der Kapseln aus Hüllmaterial E), insbesondere der Polyvinylalkohol-Hüllen (= Kapseln) beträgt bevorzugt 10 bis 500 μm , besonders bevorzugt 50 bis 150 μm .

10 Bei der Durchführung des Verfahrens geht man im Schritt (a) insbesondere so vor, dass man feinteiligen, gegebenenfalls vorgemahlenen Wirkstoff A) sowie Dispergiermittel B) und gegebenenfalls Zusatzstoffe C) unter Rühren in Wasser suspendiert. Dabei arbeitet man im allgemeinen bei einer Temperatur von 10°C bis 30°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.
Der Begriff feinteilig bedeutet hier, dass eine mittlere Korngröße des Wirkstoffs A) 15 mit einem Durchmesser von maximal 50 μm angewendet wird.

20 Die entstandene Suspension wird im folgenden Schritt (b) des Verfahrens unter Druck mit einem kompressiblen Fluid D) versetzt. Dabei arbeitet man bevorzugt bei einem Druck von 50.000 bis 500.000 hPa, vorzugsweise von 70.000 bis 300.000 hPa.
Die Temperatur kann bei diesem Vorgang der Temperatur der Suspensionsherstellung aus Schritt (a) des Verfahrens entsprechen, als auch höherer oder niedriger gewählt werden.

25 Die im Schritt b) entstandene Mischung wird im Schritt (c) des Verfahrens so weit erhitzt, dass die eingesetzten festen Komponenten, die die disperse Phase bilden verflüssigen und sich eine Emulsion bildet, in der die Komponenten tröpfchenförmig in der Wasserphase verteilt sind. Dabei arbeitet man im allgemeinen bei einer Temperatur unterhalb des Schmelzpunktes (bei Normalbedingungen) des jeweiligen Wirkstoffes, bei Wirkstoffmischungen des Feststoffes mit dem höchsten 30 Schmelzpunkt, bevorzugt bei einer Temperatur von 40°C bis 220°C, vorzugsweise

50°C bis 220°C. Das Aufheizen der Mischung erfolgt vorzugsweise so schnell, dass nur kurzfristig eine Emulsion vorliegt.

Die anfallende Emulsion (= Dispersion von tröpfchenförmiger Schmelze in der Wasserphase) wird im Schritt (d) des erfindungsgemäßen Verfahrens zunächst, z.B. mit Hilfe eines Strahldispersators oder anderen Hochdruckhomogenisators oder eines Homogenisators nach dem Rotor/Stator-Prinzip, so homogenisiert, dass eine feinteilige Dispersion entsteht. Die Homogenisierung im Homogenisator oder Strahldispersator erfolgt im allgemeinen bei einer Temperatur von 40°C bis 220°C.

10 Bei der Durchführung der Homogenisierung in Schritt d) arbeitet man im allgemeinen unter einer Druckdifferenz am Homogenisator, vorzugsweise bei einer Druckdifferenz von 40.000 hPa bis 1.600.000 hPa, besonders bevorzugt von 50.000 hPa bis 1.000.000 hPa.

15 Anschließend wird die hergestellte, sehr feinteilige Dispersion in Schritt e) zur Einkapselung mit einer wässrigen Lösung des Hüllmaterials E), bevorzugt in einer Konzentration von 10 bis 50 Gew.-%, bevorzugt mit Polyvinylalkohol, gegebenenfalls mit Zusatzstoffen C) versetzt.

20 Im Schritt e) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Dispersion aus Schritt d) schlagartig entspannt, wodurch das kompressible Fluid D) entweicht und zum Zerreißen der entstehenden Partikel beiträgt, und bevorzugt gleichzeitig einer Sprühtröcknung mit einem Trockengas, insbesondere mit trockener Luft oder 25 Inertgas, besonders bevorzugt mit Stickstoff oder einem Edelgas unterworfen.

Bei der Sprühtröcknung kann die Temperatur innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Bevorzugt arbeitet man bei einer Trockengaseintrittstemperatur von 100°C bis 200°C, besonders bevorzugt von 120°C bis 180°C, und einer

Trockengasaustrittstemperatur von 50°C bis 100°C, vorzugsweise von 60°C bis 90°C.

- 5 In einer besonderen bevorzugten Variante des Verfahrens ist es möglich, das in der Emulsion aus Schritt d) enthaltene Wasser durch Gefriertrocknung zu entziehen. Diese Methode wird zweckmäßigerweise angewandt, wenn die Wirkstoffe bei höheren Temperaturen instabil sind.
- 10 Sowohl bei der Sprühtrocknung als auch bei der Gefriertrocknung arbeitet man bevorzugt so, dass nur eine sehr geringe Restfeuchte in der Pulver-Formulierung verbleibt. Im allgemeinen wird soweit getrocknet, dass die Restfeuchte unter 1 Gew.-% liegt. Restfeuchte bedeutet hier ein Gehalt an flüchtigen Verbindungen wie Wasser oder ggf. Lösungsmittel
- 15 Wird bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bereits im Schritt a) Polyvinylalkohol als Zusatzstoff C) zugefügt, so kann man auf die Zugabe dieses kapselbildenden Hüllmaterials E) im Schritt d) verzichten.
- 20 Das erfindungsgemäße Verfahren kann sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich durchgeführt werden.
- Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens dient bevorzugt eine neue Apparatur, mindestens umfassend
- 25
- eine Pumpe, die geeignet ist, um ein kompressibles Fluid D) unter Druck einzubringen in
 - einen mit einem Rührwerk versehenen, druckfesten Behälter, der über
 - eine zur Druckerzeugung geeignete Pumpe mit
- 30
- einem Wärmeaustauscher verbunden ist,

- an welchen ein Strahldispersator oder Homogenisator angeschlossen ist, von dem
- eine mit einem Ventil verschließbare Rohrleitung zurück in den Behälter führt und von dem eine Rohrleitung zu
- 5 - einer Dosierpumpe sowie gegebenenfalls mit einem Mischbehälter verbunden ist und wobei an die davon weiterführende Rohrleitung
- ein Sprühtrockner angeschlossen ist.

10 Eine schematische Darstellung einer für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeigneten Apparatur ist in Figur 1 wiedergegeben. In dieser Figur bedeuten:

- 1 = Dosierpumpe für kompressibles Fluid D)
- 2 = mit Rührwerk versehener, druckfester Behälter
- 3 = zur Druckerzeugung geeignete Pumpe
- 15 4 = Wärmeaustauscher
- 5 = Strahldispersator
- 6 = Ventil
- 7 = Kühler im Kühlkreislauf
- 8 = in den Kühlkreislauf eingebaute Pumpe
- 20 9 = Dosierpumpe für die Zufuhr von Lösung
- 10 = Sprühtrockner

25 Bei dem Wärmeaustauscher 4 handelt es sich um ein Gerät, das ein schnelles Erhitzen der eintretenden Suspension auf die gewünschte Temperatur ermöglicht.

Der Strahldispersator 5 ist so konstruiert, dass die eintretende Emulsion über eine Düse dispergiert wird. Die Feinteiligkeit der erzeugten Dispersion ist abhängig vom Homogenisierdruck und von der verwendeten Düse. Je kleiner die Düsenbohrung ist, 30 desto feinteiliger ist die erhaltene Dispersion. Im allgemeinen verwendet man Düsen,

deren Bohrungen zwischen 0,1 und 1 mm, vorzugsweise zwischen 0,2 und 0,7 mm liegen.

Bei der Pumpe 9 handelt es sich um eine Dosiervorrichtung, die an der vom Kühlkreislauf wegführenden Rohrleitung angeschlossen ist. Dabei kann an dieser Stelle der Apparatur auch ein zusätzlicher Mischbehälter mit Rührwerk eingebaut sein.

Bei dem Sprühtrockner 10 handelt es sich um eine Vorrichtung dieses Typs, die so beschaffen ist, dass die Dispersion entspannt werden kann und somit das kompressible Fluid D) entweicht, und dass der eintretenden wässrigen Lösung das Wasser entzogen werden kann. Der Sprühtrockner kann auch durch einen Gefriertrockner ersetzt sein.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens unter Verwendung der genannten Apparatur geht man insbesondere so vor, dass man im ersten Schritt einen oder mehrere feste Wirkstoffe A) mit kristalliner Struktur sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe C) in feinteiligem Zustand im Behälter 2 in einem Gemisch aus Wasser und Dispergiermittel B) suspendiert. Dabei können die Komponenten in vormahlem Zustand zusammengegeben werden. Es ist aber auch alternativ möglich, eine Zerkleinerung der Bestandteile nach dem Vermischen mit Hilfe eines Rotor/Stator-Dispergators, einer Kolloidmühle oder einer Perlmühle durchzuführen.

Zu der so hergestellten Suspension wird mit der Pumpe 1 ein kompressibles Fluid D) in den Behälter 2 unter Druck zugesetzt.

Die so hergestellte Dispersion wird mit der Pumpe 3 über den Wärmeaustauscher 4 in den nachgeschalteten Strahldispergator 5 gefördert. Dabei hat die Pumpe neben der Förderung auch die Aufgabe, den notwendigen Dispergierdruck aufzubauen.

Vor Eintritt in den Strahldispersgator 5 wird die Dispersion im Wärmeaustauscher 4 schnell auf eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes der festen Phase erhitzt, so dass kurzzeitig eine Emulsion entsteht. Diese wird dann im Strahldispersgator 5 feinteilig homogenisiert und unmittelbar nach der Passage durch den Strahldispersgator 5 im Kühlkreislaufsystem 7/8 abgekühlt. Um die Abkühlzeit möglichst kurz zu halten, wird die Dispersion in den Kühler 7 geleitet und mit der Pumpe 8 mit etwa dem zehnfachen Umpumpstrom rezirkuliert. Durch die Kühlschleife wird durch Quenching erreicht, dass eine Abkühlung der Emulsion in einem Zeitraum von Millisekunden erfolgt und die Wirkstoffpartikel amorph erstarren.

10

Nach dem Passieren des Kühlkreislaufes wird über die Dosierpumpe 9 eine wässrige Lösung von Polyvinylalkohol sowie gegebenenfalls weiteren Hüllmaterialien und/oder anderen Zusatzstoffen C) zu der Dispersion von amorphen Partikeln gegeben. In einer besonderen Variante des Verfahrens ist es aber auch möglich, die 15 zum Einkapseln der amorphen Partikel dienende Polyvinylalkohol-Lösung bereits im Kühlkreislauf 7/8 oder schon im Ansatzbehälter 2 zuzugeben.

20

Die so vorstabilisierte Lösung wird unmittelbar anschließend in den Sprühtrockner 10 eingeleitet und entspannt, wo das kompressible Fluid D) entweicht und der Dispersion das Wasser entzogen und die Wirkstoffpartikel von Hüllmaterial eingekapselt werden.

Es entsteht jeweils ein freifließendes Pulver. Die Partikelgröße hängt in der angegebenen Weise von den Verdüsungsbedingungen im Strahldispersgator ab.

25

In einer Variante des Verfahrens wird zwischen dem Strahldispersgator 5 und dem Kühlkreislauf 7/8 ein Teilstrom entnommen und über das Ventil 6 in den Behälter 2 zurückgeführt. Durch diese Kreislaufführung ist es möglich die Dispersion mehrfach über den Strahldispersgator zu homogenisieren. Bei der Kreislauffahrweise kann die

Temperierung der Dispersion statt über den Wärmetauscher 4 auch über den Behälter 2 erfolgen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen sind auch bei längerer Lagerung stabil. Sie lassen sich durch Einröhren in Wasser in homogene Spritzflüssigkeiten überführen. Die Anwendung dieser Spritzflüssigkeiten erfolgt innerhalb des Anwendungsgebietes nach üblichen bekannten Methoden, also zum Beispiel durch Verspritzen, Gießen oder Injizieren. Außerdem ist es möglich, die Pulver zu granulieren, zu Tabletten, Pasten oder anderen Darreichungsformen zu verarbeiten.
- 10

Die Aufwandmenge an den erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen kann innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Sie richtet sich nach den jeweils vorhandenen Wirkstoffen A) und nach deren Gehalt in den Formulierungen.

15

Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen lassen sich Wirkstoffe A) in besonders vorteilhafter Weise ausbringen. Die enthaltenen Wirkstoffe sind leicht bio-verfügbar und entfalten eine biologische Wirksamkeit, die wesentlich besser ist als diejenige herkömmlicher Formulierungen, in denen die aktiven Komponenten in kristallinem Zustand vorliegen.

20

Die Erfindung wird nachstehend anhand der Figur 1 beispielhaft näher erläutert.

Beispiel 1

In einem Behälter 2 wurden 3 Liter einer Suspension bestehend aus

- 5 Gewichtsteilen des Wirkstoffes HEC 5725
5 Gewichtsteilen Emulgator (Phosphorsäure-Mono-Diester-Gemisch eines
Tristyrylphenolethoxylates mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Einheiten,
Handelsname Soprophor® 3D33),
90 Gewichtsteilen Wasser
gemischt und mit Hilfe eines Rotor/Stator-Systems so dispergiert, dass die
10 Partikelgröße zwischen 1 und 10 µm lag. In dem Druckbehälter 2 wurden zu der so
hergestellten Suspension 600 g CO₂ eingepumpt. Die Dispersion wurde bei einem
Kreislaufstrom von 180 l/h, einem Systemdruck von 54.000 hPa und einer
Temperierung auf 70 °C unter einem Homogenisierdruck von 50.000 hPa mittels
15 Pumpe 3 über einen Strahldispersator 5 mit einer Düsenbohrung von 0,2 mm
gefördert. Nach ca. 5 Umpumpzyklen wurde die Pumpe 3 abgestellt und der
Behälterinhalt mit 1,2 Litern einer 25 gew.-%igen Lösung von Polyvinylalkohol
(Mowiol® 3-83 der Fa. Clariant) in Wasser aus Leitung 9 vermischt und unmittelbar
anschließend über eine Hohlkegeldüse in einen Sprühtrockner 10 entspannt, wobei
das CO₂ entwich, und bei einer Abluft-Temperatur von <80°C getrocknet. Man
erhielt ein frei fließendes Pulver mit einer Korngröße von etwa 20 µm, das in Wasser
20 redispergiert werden konnte. Die Partikelgröße der Dispersion betrug 0,2 µm. Die
Partikelmorphologie war amorph. Durch die Trocknung des Pulvers blieb die
Partikelmorphologie erhalten.

25 **Beispiel 2**

In einem Behälter 2 wurden 2,8 kg einer Suspension bestehend aus

- 5,4 Gewichtsteilen des Wirkstoffes Ibuprofen
5,4 Gewichtsteilen Emulgator (Tween 80),
21,6 Gewichtsteilen Kapselmaterial (25 gew.-%igen Lösung von Polyvinylalkohol
30 Mowiol® 3-83 der Fa. Clariant in Wasser),
67,6 Gewichtsteilen Wasser

gemischt und mit Hilfe eines Rotor/Stator-Systems so dispergiert, dass die Partikelgröße zwischen 1 und 10 μm lag. In dem Druckbehälter 2 wurden zu der so hergestellten Suspension 470 g CO₂ eingepumpt. Die Dispersion wurde bei einem Kreislaufstrom von 120 kg/h, einem mit Stickstoff aufgeprägten Systemdruck von 5 80.000 hPa und einer Temperierung auf 60 °C unter einem Homogenisierdruck von 50.000 hPa über einen Strahldispersator 5 mit einer Düsenbohrung von 0,2 mm gefördert. Nach ca. 20 Umpumpzyklen wurde die Dispersion über eine Hohlkegeldüse in einen Sprühtrockner 10 entspannt, wobei das CO₂ entwich, und bei 10 einer Abluft-Temperatur von <80°C getrocknet. Man erhielt ein frei fließenden Pulver, dass in Wasser redispersiert werden konnte. Die Partikelgröße der Dispersion betrug 0,2 μm . Die Partikelmorphologie war amorph. Durch die Trocknung des Pulvers blieb die Morphologie erhalten

Patentansprüche

1. Pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen, bestehend aus

- mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff A),
- mindestens einem Dispergiermittel B),
- Hüllmaterial E) sowie
- gegebenenfalls Zusatzstoffen C),

wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Hüllmaterial E) insbesondere Polyvinylalkohol umhüllt sind, insbesondere in amorphem Zustand vorliegen und einen mittleren Durchmesser im Bereich von kleiner 1 µm, bevorzugt $\leq 0,5$ µm, besonders bevorzugt $\leq 0,3$ µm aufweisen.

2. Wirkstoff-Formulierungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

sie als Wirkstoff A) bei Raumtemperatur feste pharmazeutische Wirkstoffe, bevorzugt Ibuprofen, Clotrimazol, Fluconazol, Indoxacarb und Ciprofloxazin, agrochemische Wirkstoffe, bevorzugt Fungizide, Bakterizide, Insektizide, Akarizide, Nematizide, Molluskizide, Herbizide und Pflanzenwuchsregulatoren

oder Aromen enthalten.

3. Wirkstoff-Formulierungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,

dass sie als Dispergiermittel B) nichtionogene, anionische, kationische oder zwitterionische Stoffe mit oberflächenaktiven Eigenschaften enthalten.

4. Wirkstoff-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch

gekennzeichnet, dass sie als Zusatzstoffe C) Penetrationsförderer, Entschäumer, Kältestabilisatoren, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Redispergiermittel, Sprengmittel, inerte Füllmaterialien oder filmbildende Stoffe enthalten.

5. Wirkstoff-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Hüllmaterial E) Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Saccharide, bevorzugt Traubenzucker, oligomere Saccharide, insbesondere Disaccharide, besonders bevorzugt Rohrzucker, oder Polysaccharide enthalten.
10. Wirkstoff-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie
 - an festen Wirkstoffen A) von 10 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 40 Gew.-%,
 - an Dispergiermittel B) bevorzugt im allgemeinen von 5 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 7,5 bis 40 Gew.-%,
 - an Hüllmaterial E), insbesondere an Polyvinylalkohol, bevorzugt im allgemeinen von 10 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 30 Gew.-% und
 - an Zusatzstoffen C) im allgemeinen von 0 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 0 bis 40 Gew.-%. enthalten.
15. Wirkstoff-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie Wirkstoffpartikel mit einem mittleren Teilchendurchmesser (Zahlenmittel) von 20 bis 2 000 nm, besonders bevorzugt 50 bis 1 000 nm enthalten.
20. Wirkstoff-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie Kapseln aus Hüllmaterial E) insbesondere der Polyvinylalkohol-Hüllen aufweisen mit einem mittleren Durchmesser der Kapseln von 10 bis 500 µm, besonders bevorzugt 50 bis 150 µm.
25. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen insbesondere gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, durch eine Kombination
- 30.

aus Schmelzedispersierung und -homogenisierung von Wirkstoffen mit anschließender Trocknung dadurch gekennzeichnet, dass man

- 5 a) mindestens einen bei Raumtemperatur festen Wirkstoff A),
 mindestens ein Dispergiermittel B) sowie gegebenenfalls
 Zusatzstoffe C) in wässriger Phase suspendiert,
 - 10 b) der dabei entstehenden Suspension mindestens ein kompressibles
 Fluid D) im überkritischen Zustand unter Druck hinzusetzt,
 - c) die in b) entstehende Mischung soweit aufheizt, dass die enthaltenen
 festen Komponenten verflüssigen,
 - 15 d) die anfallende Dispersion homogenisiert und dann eine wässrige
 Lösung von Hüllmaterial E), insbesondere von Polyvinylalkohol,
 gegebenenfalls im Gemisch mit anderem Hüllmaterial E) sowie
 gegebenenfalls Zusatzstoffe C) zugibt,
 - e) die Dispersion schlagartig entspannt und, insbesondere gleichzeitig,
 einer Trocknung, bevorzugt einer Sprühtröcknung oder
 Gefriertrocknung, besonders bevorzugt einer Sprühtröcknung
 unterwirft.
- 20 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man Schritt a) bei
 einer Temperatur von 10°C bis 30°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur
 durchführt.
- 25 11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass man
 Schritt b) bei einem Druck von 50.000 bis 500.000 hPa, vorzugsweise von
 70.000 bis 300.000 hPa durchführt.
- 30 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass
 man Schritt c) bei einer Temperatur unterhalb des Schmelzpunktes (bei
 Normalbedingungen) des jeweiligen Wirkstoffes, bei Wirkstoffmischungen

des Feststoffes mit dem höchsten Schmelzpunkt, bevorzugt bei einer Temperatur von 40°C bis 220°C, vorzugsweise 50°C bis 220°C durchführt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt d) die Emulsion mit Hilfe eines Strahldispersators oder anderen Hochdruckhomogenisators oder eines Homogenisators nach dem Rotor/Stator-Prinzip, so homogenisiert, dass eine feinteilige Dispersion entsteht.
5
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt d) unter einer Druckdifferenz am Homogenisator von 40.000 hPa bis 1.600.000 hPa, besonders bevorzugt von 50.000 hPa bis 1.000.000 hPa arbeitet.
10
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt e) die Dispersion zur Einkapselung mit einer wässrigen Lösung des Hüllmaterials E) in einer Konzentration von 10 bis 50 Gew.-%, gegebenenfalls mit Zusatzstoffen C) versetzt.
15
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt e) die Dispersion aus Schritt d) schlagartig entspannt, und bevorzugt gleichzeitig einer Sprühtrocknung mit einem Trockengas, insbesondere mit trockener Luft oder Inertgas, besonders bevorzugt mit Stickstoff oder einem Edelgas unterwirft.
20
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt e) bei einer Trockengaseintrittstemperatur von 100°C bis 200°C, bevorzugt von 120°C bis 180°C, und einer Trockengasaustrittstemperatur von 50°C bis 100°C, vorzugsweise von 60°C bis 90°C sprühtrocknet.
25

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt e) das in der Emulsion aus Schritt d) enthaltene Wasser durch Gefriertrocknung entzieht.
- 5 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass Fluide D) ausgewählt sind aus der Gruppe: Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere Methan, Ethan, Propan, Butan, Pentan, n-Hexan, i-Hexan, Kohlendioxid, Freone, Stickstoff, Edelgase, gasförmige Oxide, z.B. N₂O, CO₂, Ammoniak, Alkohole mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Butanol, halogenierte Kohlenwasserstoffe oder Mischungen der vorgenannten Stoffe.
- 10 20. Verwendung von pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Applikation der darin enthaltenen Wirkstoffe.
- 15 21. Verfahren zur Applikation von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass man pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 gegebenenfalls nach vorherigem Verdünnen mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Stoffen auf den Zielorganismus und/oder dessen Lebensraum aus bringt.
- 20 22. Apparatur zur Durchführung des Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 9 bis 19, mindestens umfassend eine Vorrichtung zum Eindosieren eines kompressiblen Fluids D) unter Druck in einen druckfesten, mit Rührwerk versehenen Behälter (2), der über eine zur Druckerzeugung geeignete Pumpe (3) mit einem Wärmeaustauscher (4) verbunden ist, an welchen eine Homogenisiereinrichtung (5), insbesondere ein Strahldispersgator angeschlossen ist, von dem eine mit einem Ventil verschließbare Rohrleitung zurück in den Behälter (2) führt und von dem ggf. eine Rohrleitung zu einem mit Pumpe versehenen Kühlkreislauf führt, dessen
- 25
- 30

Ausgangsleitung mit einer Dosierpumpe (9) sowie gegebenenfalls mit einem Mischbehälter verbunden ist und wobei an die davon weiterführende Rohrleitung ein Sprühtrockner (10) angeschlossen ist.

Verfahren zur Herstellung pulverförmiger Wirkstoff-Formulierungen mit kompressiblen Fluiden

Z u s a m m e n f a s s u n g

Neue pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen, die aus

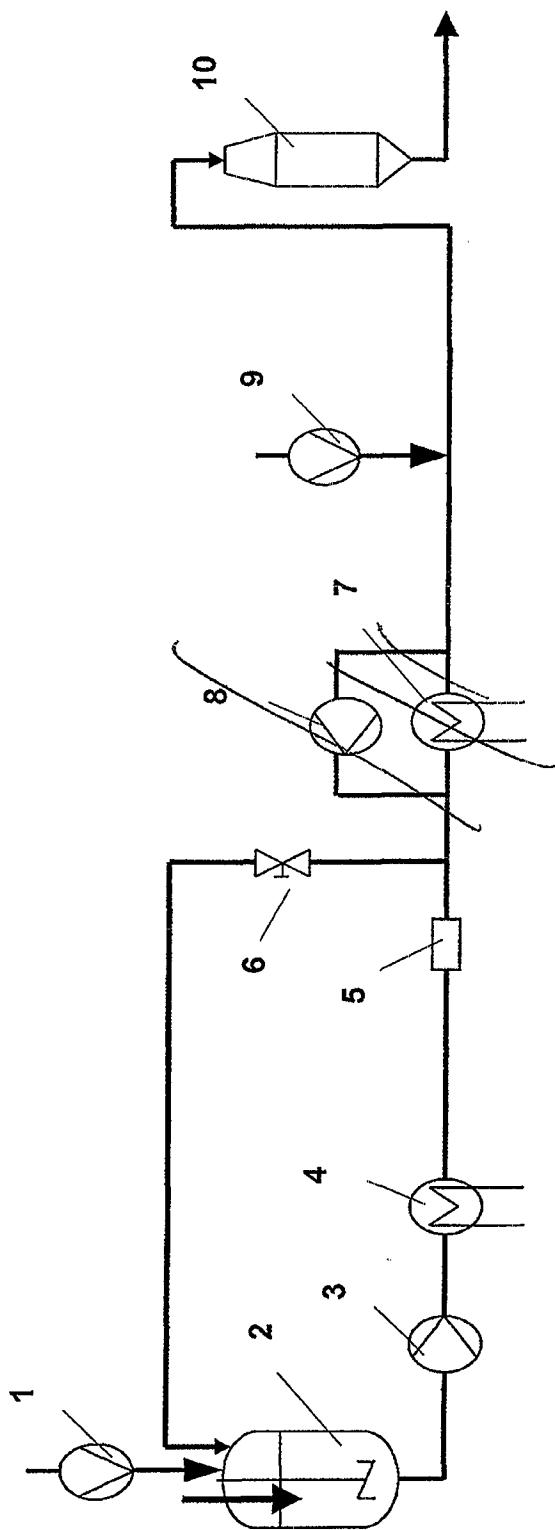
- mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff,
- mindestens einem Dispergiermittel B),
- Polyvinylalkohol sowie
- gegebenenfalls Zusatzstoffen C)

bestehen, wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Polyvinylalkohol umhüllt sind, in amorphem Zustand vorliegen und Durchmesser im Nanometer-Bereich aufweisen, ein Verfahren zur Herstellung der neuen Formulierungen unter Einsatz kompressibler Fluide und deren Verwendung zur Applikation der enthaltenen Wirkstoff sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Herstellungsverfahrens.

(Fig. 1)

111

Fig.
Abb. 1



LeA 36 130

EXHIBIT F

An: Elmar Bramer-Weger/
Kopie: Bernd Klinksiek, Rainer
Bellinghausen
Thema: LeA 36130

Lars Obendorf
Received : 16.09.02 18:08

Sehr geehrter Herr Bramer-Weger,

hier die Antworten auf die in Ihrem Schreiben vom 2002-08-16 gestellten Fragen:

0. geänderte Fig. 1: LeA 36130 Bayerverfahren CO2 Abb. 1

1. Beim Redispergiermittel handelt es sich um Zusatzstoff C). Dieser kann in Ausnahmefällen auch identisch sein mit einem Stoff aus der Gruppe Dispergiermittel B).

2. Unter amorph wird hier verstanden, dass bei der DSC-Analyse keine Phasenumwandlung bei Überschreiten des Schmelzpunktes erkannt werden kann. I.d.R. ist dann auch bei der Röntgenspektroskopie keine Kristallphase erkennbar.

3. Partikelgröße 100 nm

4. kurzfristig heißt einige Millisekunden

5. HEC 5725 ist ein Fungizid (Wird die Formel benötigt?) Ja ! ✓

6. Aromen:

Aromen LeA 36130.do

+ ERGÄNZUNG: Vitamine, z.B. beta-Carotinoid

Ich schlage vor, dass wir uns nochmal kurz zusammensetzen, um eventuelle Unklarheiten zu beseitigen und das Patent auf den Weg zu bekommen.

Mit freundlichen Grüßen

L. Obendorf

Dr.-Ing. Lars Obendorf
Bayer AG Leverkusen
BTS-PT-CVT Mischtechnik
Gebäude E 41, Raum 209
51368 Leverkusen
Tel.: +49 (0)214 [REDACTED]
Fax: +49 (0)214 [REDACTED]
E-Mail: [REDACTED]
Internet: <http://www.zentraletechnik.bayer.de>

10.10.02

“Lars Obendorf

Received: 16.09.02 18:08

Dear Mr. Bramer-Weger,

We herewith provide the answers to the questions of your letter dated 2002-08-16.

0. amended Fig. 1 <File>

1. The dispersing agent is an additive C). Such additives can occasionally also be identical to a substance selected from the group of the dispersing agents B).
2. Under the present conditions, amorphous is understood as that in a DSC-analysis no phase-transition can be seen at transgression of the melting point. Generally, under these circumstances in a X-ray spectroscopy a crystalline phase can neither be detected.
3. Particle size: 100 nm
4. Rapid means within a few milliseconds
5. HEC 5725 is a fungicide (is a chemical formula required?)
6. flavoring agents

<File>

+ additional: vitamins, e.g. beta-carotinoides

I propose that we meet once again for a short time to resolve remaining ambiguities and to finalize the patent.

With kindest regards....”

I, Dr. Stephan Michael Meier, a citizen of Germany and fluent in both English and German language, hereby declare that the foregoing translation was made by me to my best knowledge


Dr. Stephan Michael Meier

Leverkusen, 2010-09-17